(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/096778 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 239/84, A61K 31/517, A61P 31/22

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004103

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. April 2004 (17.04.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 19 612.9 2. Mai 2003 (02.05.2003) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **WUNBERG, Tobias** [DE/DE]; Otto-Müller-Str. 39, 42699 Solingen (DE). **BAUMEISTER, Judith** [DE/DE]; Kreuzstr. 46, 42277 Wuppertal (DE). **BETZ, Ulrich** [DE/DE]; Im Johannistal 11, 42119 Wuppertal (DE). **JESKE, Mario** [DE/DE]; Bruderstr. 20-22, 42105 Wuppertal (DE). **LAMPE, Thomas** [DE/DE]; Karolingerstr. 93, 40223 Düsseldorf (DE). **NIKOLIC, Susanne** [DE/DE]; Knipprather Str. 14, 40789 Monheim (DE). **REEFSCHLÄGER, Jürgen** [DE/DE]; Nedderlandsweg 45, 26125 Oldenburg (DE). **SCHOHE-LOOP, Rudolf** [DE/DE]; Arndtstr. 10a, 42327 Wuppertal (DE). **SÜSSMEIER, Frank** [DE/DE]; Eintrachtstr. 29, 42275 Wuppertal (DE). **ZIMMERMANN, Holger** [DE/DE]; Katernberger Schulweg 53, 42113 Wuppertal (DE). **GROSSER, Rolf** [DE/DE]; Gellertstr. 9, 51373 Leverkusen (DE). **HENNINGER, Kerstin** [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). **HEWLETT, Guy** [GB/DE]; Krutscheider Weg 96, 42327 Wuppertal (DE). **KELDENICH, Jörg** [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). **LANG, Dieter** [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE). **NELL, Peter** [DE/DE]; Funckstr. 63, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** SUBSTITUTED DIHYDROCHINAZOLINES HAVING ANTIVIRAL PROPERTIES

(54) **Bezeichnung:** SUBSTITUIERTE DIHYDROCHINAZOLINE MIT ANTIVIRALEN EIGENSCHAFTEN

(57) **Abstract:** The invention relates to substituted dihydrochinazolines of formula (I), methods for the production thereof, and the use thereof for producing medicaments used for treating and/or preventing diseases, particularly as antiviral agents, especially against cytomegaloviruses.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft substituierte Dihydrochinazoline der Formel (I) und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

WO 2004/096778 A1

SUBSTITUERTE DIHYDROCHINAZOLINE MIT ANTIVIRALEN EIGENSCHAFTEN

Die Erfindung betrifft substituierte Dihydrochinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

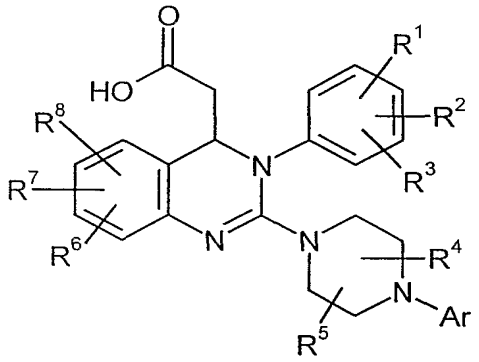
Die Synthese von Dihydrochinazolinen ist beschrieben in Saito T., et al. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 209-212 und in Wang F., et al. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8651-8654.

Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antiviral wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten Dihydrochinazoline antiviral wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



(I),

in welcher

Ar für Aryl steht, worin Aryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminocarbonyl und Nitro,

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy und Aryl,

oder zwei der Substituenten am Aryl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R^1 für Wasserstoff, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^3 für Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkylsulfonyl oder Alkylaminosulfonyl steht

oder

einer der Reste R^1, R^2 und R^3 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder Alkyl steht

oder

die Reste R^4 und R^5 im Piperazin-Ring an genau gegenüberliegenden Kohlenstoffatomen gebunden sind und eine gegebenenfalls mit 1 bis 2 Methylgruppen substituierte Methylen-Brücke bilden,

R^6 für Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

R^7 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht

und

R^8 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino. C_1-C_3-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

Alkylaminosulfonyl steht für einen Alkylaminosulfonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, n-Propylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl, tert.-Butylaminosulfonyl, n-Pentylaminosulfonyl, n-Hexyl-aminosulfonyl, *N,N*-Dimethylaminosulfonyl, *N,N*-Diethyl-aminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminosulfonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propyl-aminosulfonyl, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino-sulfonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminosulfonyl. C_1-C_3-Alkylaminosulfonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminosulfonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminosulfonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, bevorzugt Fluor und Chlor.

Ein Symbol * an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 % ee).

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Carboxyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1-C_6-Alkylamino und Nitro,

oder zwei der Substituenten am Phenyl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R^1 für Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, C_1-C_3-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

R^2 für Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, C_1-C_3-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

R^3 für C_1-C_4-Alkyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl oder C_1-C_3-Alkylsulfonyl steht,

oder

einer der Reste R^1, R^2 und R^3 für Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Carboxyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

R^7 für Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht

und

R^8 für Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

R^1 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Methylthio, Fluor oder Chlor steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Methyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht,

R^7 für Wasserstoff steht

und

R^8 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht.

Bevorzugt sind darunter besonders auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

R^1 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Methylthio, Fluor oder Chlor steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Methyl, tert.-Butyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht,

R^7 für Wasserstoff steht

und

R^8 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht.

Bevorzugt sind darunter ganz besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

R^1 für Wasserstoff oder Methoxy steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Methyl, tert.-Butyl, Chlor oder Trifluormethyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Aminocarbonyl oder Fluor steht,

R^7 für Wasserstoff steht

und

R^8 für Wasserstoff oder Fluor steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 für Methoxy steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist. Unter der Verknüpfungsstelle des mit den Resten R^1, R^2 und R^3 substituierten Phenylrings wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung das gemäß Formel (I) mit einem der beiden Dihydrochinazolin-Stickstoffatome verknüpfte Kohlenstoffatom des Phenylrings verstanden.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 für Methoxy steht und R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^2 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^3 für Trifluormethyl, Chlor, Methyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^3 für Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht.

Bevorzugt sind darunter ganz besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^3 für Trifluormethyl steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist und R^3 über die R^1 gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

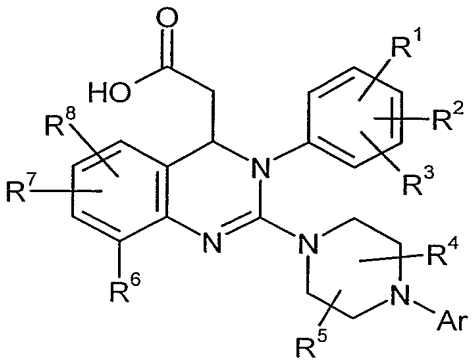
Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist, R^3 für Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht und R^3 über die R^1 gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

Besonders bevorzugt sind darunter solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist, R^3 für Trifluormethyl steht und R^3 über die R^1 gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^6 für Fluor steht.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^6 für Fluor steht und R^6, wie in Formel



(Ia)

beschrieben, an den Aromaten des Dihydrochinazolines gebunden ist.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^7 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^8 für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht.

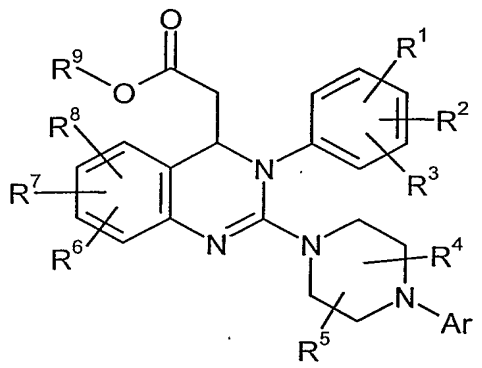
Bevorzugt sind darunter ganz besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^8 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer Kombination ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



(II),

in welcher

Ar, R^1, R^2,R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^9 für Alkyl, bevorzugt für Methyl oder Ethyl oder für tert.-Butyl, steht,

mit Basen oder Säuren umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Falle von Methyl und Ethyl im allgemeinen mit Basen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

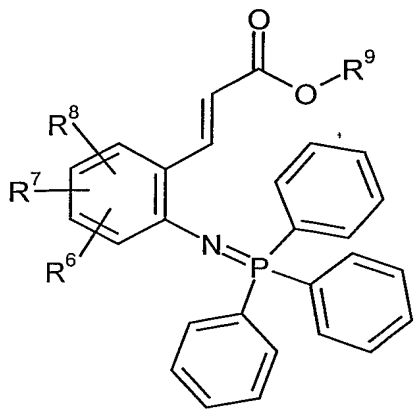
Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in wässriger Lösung, bevorzugt ist Natriumhydroxid in Wasser.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemischen von Lösungsmitteln, bevorzugt ist Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die Umsetzung erfolgt im Falle von tert.-Butyl im allgemeinen mit Säuren in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Säuren eignen sich hierbei Chlorwasserstoff in Dioxan, Bromwasserstoff in Essigsäure oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

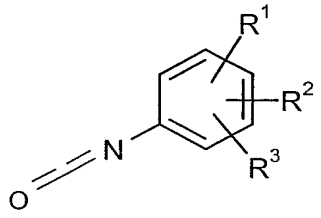


(III),

in welcher

R^6, R^7, R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben,

in einer zweistufigen Reaktion zunächst mit Verbindungen der Formel

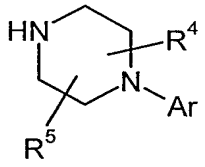


(IV),

in welcher

R^1, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

und anschließend mit Verbindungen der Formel



(V),

in welcher

Ar, R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt in beiden Stufen im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 100°C bei Normaldruck. In der zweiten Stufe

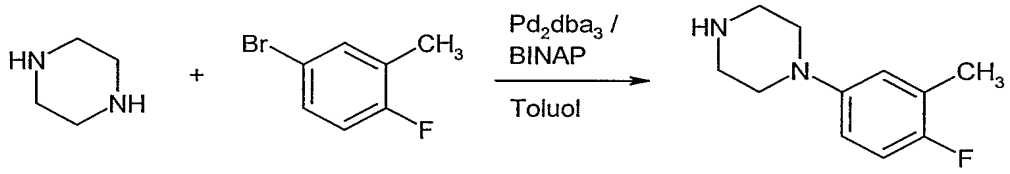
wird gegebenenfalls Kieselgel zu der Reaktionsmischung dazugegeben. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit einer Aufarbeitung zwischen der ersten und der zweiten Stufe.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Essigsäureethylester, oder Gemischen von Lösungsmitteln, bevorzugt ist Methylenchlorid.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

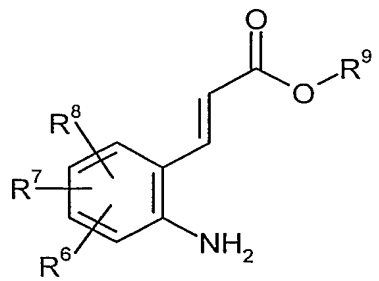
Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren, beispielsweise durch eine Buchwald-Hartwig-Reaktion nach folgendem Syntheseschema (Übersicht in: C.G. Frost, P. Mendonca, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1998**, 2615-2623):

Buchwald-Hartwig-Reaktion:



Die dafür benötigten Edukte sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



(VI),

in welcher

R^6, R^7, R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt werden.

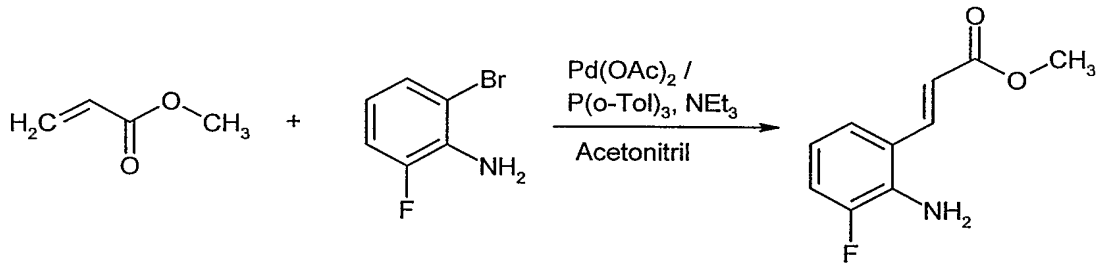
Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Acetonitril.

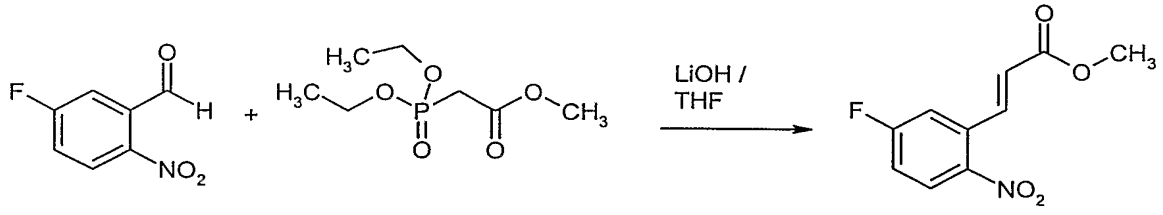
Basen sind beispielsweise Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin, bevorzugt ist Triethylamin.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren, beispielsweise durch eine Heck-Reaktion oder eine Wittig-Horner-Reaktion nach folgenden Syntheseschemata:

Heck-Reaktion:



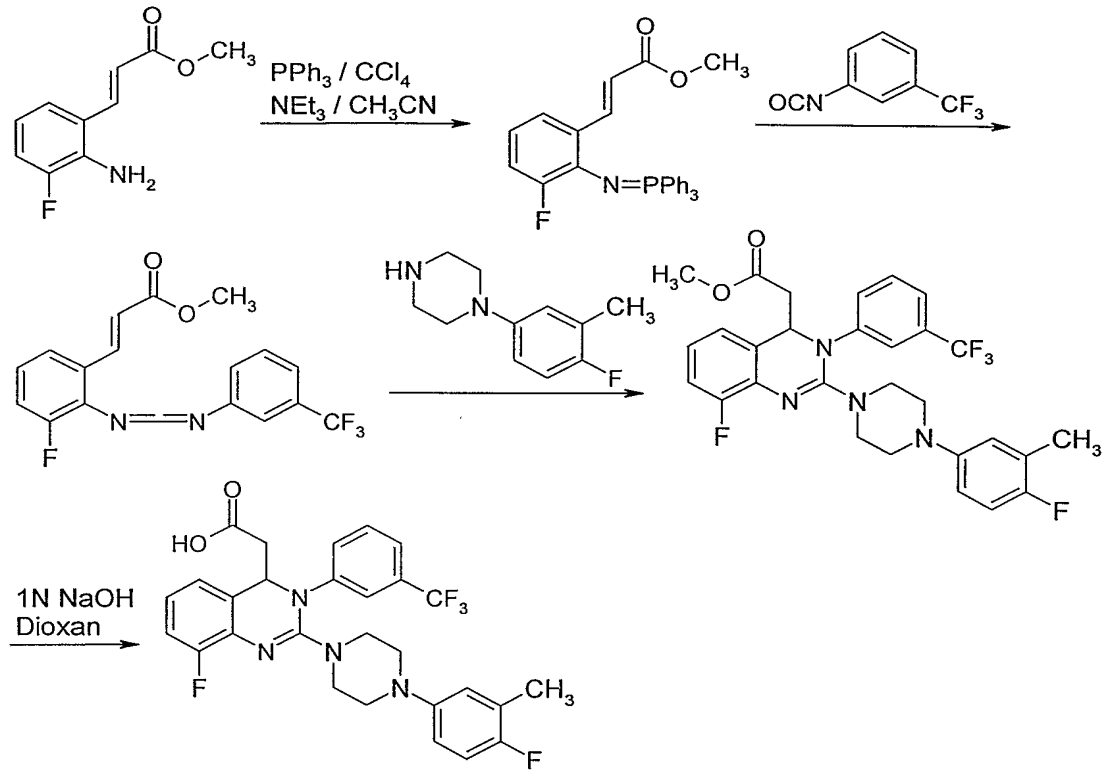
Wittig-Horner-Reaktion:



Die dafür benötigten Edukte sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheseschema verdeutlicht werden.

Syntheseschema:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV).

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).

2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.

3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.

4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.

5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.

6) Behandlung von HCMV-positiven Krebspatienten mit dem Ziel, HCMV-vermittelte Tumorprogression zu verringern (vgl. J. Cinatl , et al., *FEMS Microbiology Reviews* **2004**, *28*, 59-77).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe der Herpes viridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antiviral wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: antivirale Wirkstoffe wie Gancyclovir oder Acyclovir.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthe-

tische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele

Abkürzungen:

ca.	circa
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
$CDCl_3$	Deuterochloroform
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	*N,N*-Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
MTBE	Methyl-tert.-butylether
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd-C	Palladium auf Kohle
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:

Methode 1 (analytische HPLC): Säule: Kromasil C18 60 mm x 2 mm; Temperatur: 30°C; Fluss: 0.75 ml/min; Eluent A: 0.005 M $HClO_4$, Eluent B: Acetonitril; Gradient: → 0.5 min 98%A, → 4.5 min 10%A, → 6.5 min 10%A.

Methode 2 (präparative HPLC): Säule: GromSil C18, 250 mm x 30 mm; Fluss: 50 ml/min; Laufzeit: 38 min; Detektion: 210 nm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 10%B (3 min) -> 90%B (31 min) -> 90%B (34 min) -> 10%B (34.01 min).

Methode 3 (LC-MS): Säule: GromSil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 4 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung, Carbonsäuren): Säule: Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (420 mm x 100 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Temperatur: 23°C; Eluent: Methyl-tert.-butylether; Fluss: 100 ml/min; Verbindung gelöst in Methyl-tert.-butylether/Essigsäureethylester (9:1).

Methode 5 (präparative HPLC): Säule: GromSil C18, 250 mm x 30 mm; Fluss: 50 ml/min; Laufzeit: 38 min; Detektion: 210 nm; Eluent A: Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 10%B (3 min) -> 90%B (31 min) -> 90%B (34 min) -> 10%B (34.01 min).

Methode 6 (analytische HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml $HClO_4$/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C, Detektion: UV 210 nm.

Methode 7 (LC-MC): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (LC-MC): Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1%

Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10%A → 4.0 min 90%A → 6.0 min 90%A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 9 (LC-MC): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure/ l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure/ l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 10 (LC-MC): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure/ l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure/ l; Gradient: 0.0 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 11 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung): Säule: Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Temperatur: 23°C; Eluent: Methyl-tert.-butylether + 5% Essigsäureethylester; Fluss: 25 ml/min.

Methode 12 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung): Säule: Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-dicyclopropylmethylamid); Temperatur: 23°C; Eluent: Methyl-tert.-butylether + 5% Essigsäureethylester; Fluss: 25 ml/min.

Methode 13 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung): Säule: Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Temperatur: 23°C; Eluent: Methyl-tert.-butylether; Fluss: 25 ml/min.

Methode 14 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung, Ester): Säule: Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (420 mm x 100 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Temperatur: 23°C; Eluent: i-Hexan/Essigsäureethylester 85/15 v/v; Fluss: 100 ml/min; Verbindung gelöst in i-Hexan/Essigsäureethylester (85:15).

Methode 15 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung, Ester): Säule: Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (420 mm x 100 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Temperatur: 23°C; Eluent: Methyl-tert.-butylether; Fluss: 100 ml/min; Verbindung gelöst in Methyl-tert.-butylether.

Methode 16 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 17 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure/l; Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure/l; Gradient: 0.0 min 0%B→ 0.2 min 0%B→ 2.9 min 70%B→ 3.1 min 90%B→ 4.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

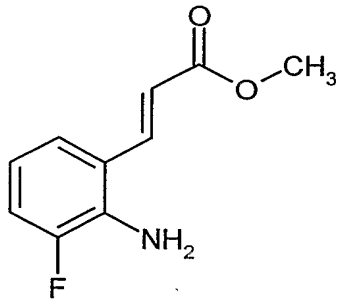
Ausgangsverbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift [A]: Synthese von substituierten 2-Aminozimtsäurederivaten mittels Heck-Kupplung aus 2-halogensubstituierten Anilinen

In einem Einhalskolben werden 1.0 Äquivalente eines Arylhalogenids mit 1.6 Äquivalenten Acrylsäuremethylester bzw. Acrylsäure-tert.-butylester, 2.0 Äquivalenten Triethylamin, 0.03 Äquivalenten Palladium(II)acetat und 0.03 Äquivalenten Tri-o-tolylphosphin in Acetonitril vorgelegt (ca. 1M-Lösung). Man lässt das Gemisch unter Rückfluss für 48 Stunden rühren. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester = 8:2 v/v chromatographisch gereinigt.

Beispiel 1A

(2E)-3-[2-Amino-3-fluorphenyl]-propensäuremethylester



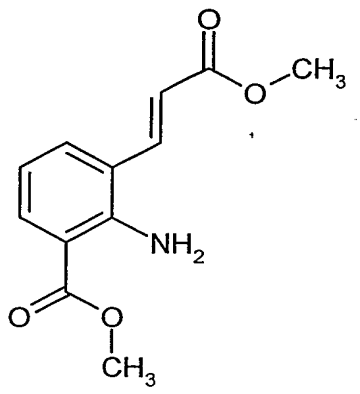
Ausgehend von 42.00 g (221.04 mmol) 2-Brom-6-fluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 29.66 g (68% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.14 min

MS (ESI-pos): m/z = 196 $(M+H)^+$

Beispiel 2A

2-Amino-3-[(1E)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]benzoesäuremethylester



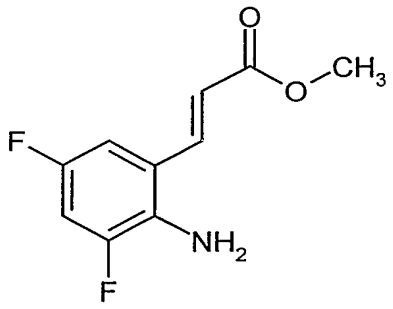
Ausgehend von 2.00 g (8.69 mmol) 2-Amino-3-brombenzoesäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1.29 g (60% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.42 min

MS (ESI-pos): m/z = 236 $(M+H)^+$

Beispiel 3A

(2E)-3-(2-Amino-3,5-difluorphenyl)-2-propensäuremethylester



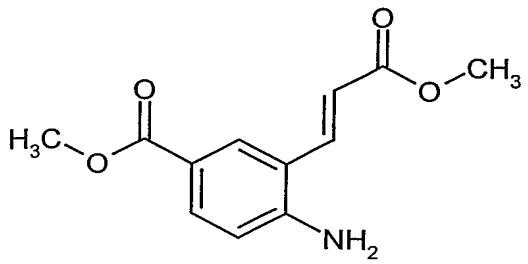
Ausgehend von 3.00 g (14.42 mmol) 2-Brom-4,6-difluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1.41 g (45% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.23 min

MS (ESI-pos): m/z = 214 $(M+H)^+$

Beispiel 4A

4-Amino-3-[(*1E*)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]benzoesäuremethylester



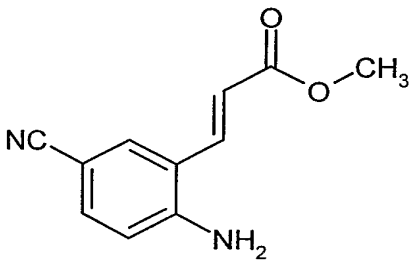
Ausgehend von 25.00 g (90.23 mmol) 4-Amino-3-iod-benzoesäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 24.31 g (92% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.71$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 278$ $(M+H)^+$

Beispiel 5A

(2E)-3-[2-Amino-5-cyanophenyl]-2-propensäuremethylester



Ausgehend von 1.90 g (9.64 mmol) 3-Brom-4-aminobenzonitril werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1.28 g (50% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 2.85$ min

MS (DCI-pos): $m/z = 220$ $(M+NH_4)^+$

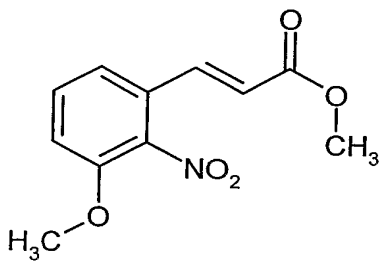
Allgemeine Arbeitsvorschrift [B]: Synthese von substituierten 2-Nitrozimtsäure-Derivaten mittels Wittig-Horner-Reaktion aus 2-halogensubstituierten Benzaldehyden

In einem 100 ml Einhalskolben werden 27.5 mmol Methyldiethylphosphonacetat, 25.0 mmol des Benzaldehyds mit 27.5 mmol Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran suspendiert. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird der Ansatz mit gleichem Volumen Wasser versetzt. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel entfernt. Das Produkt wird im Hochvakuum bei RT ohne weitere Reinigung

getrocknet. Gegebenenfalls wird bei starker Verunreinigung säulenchromatographisch über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester gereinigt.

Beispiel 6A

(2E)-3-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



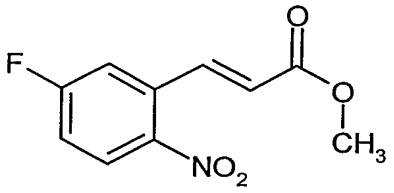
Ausgehend von 2.00 g (11.04 mmol) 3-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 2.46 g (92% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.37$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 238$ $(M+H)^+$

Beispiel 7A

(2E)-3-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



Ausgehend von 20.0 g (118.3 mmol) 5-Fluor-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 7.25 g (27% d. Th.) Produkt erhalten.

MS (DCI): $m/z = 243$ $(M+NH_4)^+$

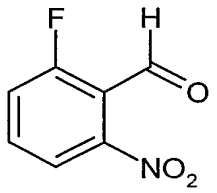
Allgemeine Arbeitsvorschrift [C]: Herstellung eines 2-Nitrobenzaldehyds aus einem Benzylhalogenid

10.0 mmol des Benzylhalogenids werden mit 4.1 g Molekularsieb 4Å und 20.0 mmol *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in 45 ml Acetonitril suspendiert. Man lässt bis zur Umsetzung (Reaktionskontrolle mittels DC) bei RT rühren. Nach beendeter Reaktion wird das Molekularsieb

abfiltriert, das Lösungsmittel eingeengt und der Rückstand wieder in Essigsäureethylester aufgenommen. Diese Lösung wird zunächst mit 1N Salzsäure gewaschen und dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die abgetrennte organische Phase lässt man dann über Natriumsulfat trocknen und engt das Lösungsmittel wieder ein. Das Rohprodukt verfügt laut Analytik über eine genügend hohe Reinheit und kann direkt weiter umgesetzt werden.

Beispiel 8A

2-Fluor-6-nitrobenzaldehyd



Ausgehend von 2.00 g (8.55 mmol) 3-Fluor-6-nitrobenzylbromid werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C] 1.09 g (75% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.58 min

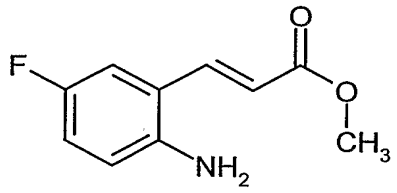
Allgemeine Arbeitsvorschrift [D]: Reduktion der Nitrogruppe der 2-Nitrozimtsäurederivate

In einem 250 ml Zweihalskolben werden unter Argon in 60 ml absolutem Ethanol 25 mmol der Nitroverbindung und 125 mmol Zinn-II-chloriddihydrat vorgelegt. Diese Suspension wird 30 Minuten unter Rückfluss gerührt, und es entsteht eine klare Lösung. Dann lässt man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen und gießt sie danach auf Eiswasser. Der pH-Wert wird entweder mit festem Natriumhydrogencarbonat oder mit einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung auf pH=7-8 eingestellt. Jetzt gibt man 60 ml Essigsäureethylester hinzu und filtriert die ausgefallenen Zinnsalze über Kieselgur (ca. 1 cm Schichtdicke) ab. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wässrige Phase wird noch einmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen und wäscht sie einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt das Lösemittel ca. um die Hälfte ein. Nun fügt man Aktivkohle hinzu, entsprechend 1% des Gewichts der Nitroverbindung, und erhitzt für 30 Minuten unter Rückfluss (Verfärbung der Lösung). Die Aktivkohle wird abfiltriert und das Lösemittel eingeengt.

Als Rückstand verbleibt ein Öl, das bei Trocknung bei RT im Hochvakuum Kristalle ausbildet. Ohne weitere Aufreinigung erfolgt eine direkte Umsetzung zur nächsten Stufe.

Beispiel 9A

3-[2-Amino-6-fluorphenyl]-propensäuremethylester



Ausgehend von 7.25 g (32.2 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel 7A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] 5.0 g (58% d. Th.) Produkt erhalten.

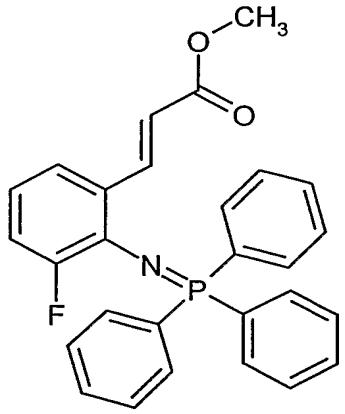
HPLC (Methode 1): R_t = 3.33 min

Allgemeine Arbeitsvorschrift [E]: Synthese der Iminophosphorane mittels Appel-Reaktion der substituierten Aniline

In einem 50 ml Einhalskolben werden 10.0 mmol des Amins des 2-Aminozimtsäureesters, 20.0 mmol Triphenylphosphin, 100.0 mmol Tetrachlorkohlenstoff und 100.0 mmol Triethylamin in 20 ml Acetonitril gelöst. Man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC oder analytischer HPLC) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester = 7:3 gereinigt.

Beispiel 10A

(2E)-3-{3-Fluor-2-[(triphenylphosphoranyliden)amino]phenyl}-propensäuremethylester



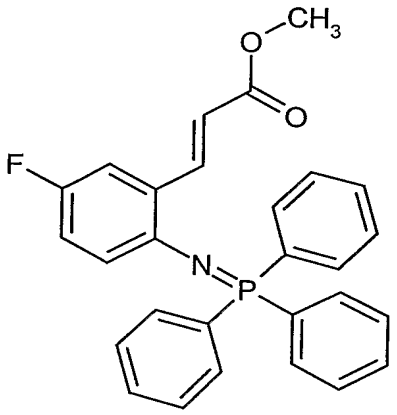
Ausgehend von 29.3 g (150.1 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 1A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 55.0 g (80% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.46$ min

MS (ESI-pos): m/z = 456 $(M+H)^+$

Beispiel 11A

(2E)-3-{5-Fluor-2-[(triphenylphosphoranyliden)amino]phenyl}-propensäuremethylester



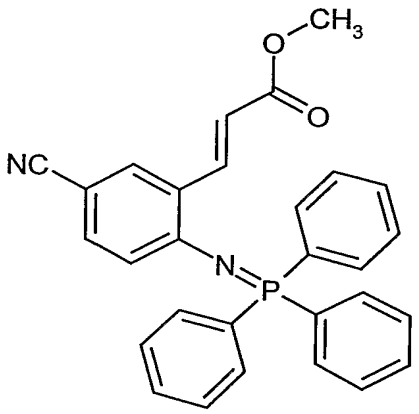
Ausgehend von 50.0 g (256.2 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 9A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 89.6 g (77% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.36$ min

MS (ESI-pos): m/z = 456 $(M+H)^+$

Beispiel 12A

(2E)-3-{5-Cyano-2-[(triphenylphosphoranyliden)amino]phenyl}-propensäuremethylester



Ausgehend von 1.24 g (4.60 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 5A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 2.12 g (92% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.42 min

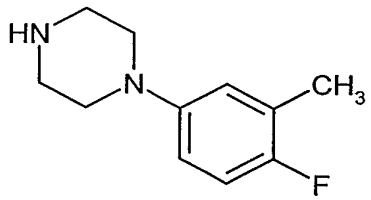
MS (ESI-pos): m/z = 463 $(M+H)^+$

Allgemeine Arbeitsvorschrift [F]: Synthese von Phenylpiperazinen via Buchwald-Hartwig-Reaktion

Zur Reaktionsvorbereitung wird der Reaktionskolben am Hochvakuum gründlich ausgeheizt und beim Belüften mit Argon gefüllt. In den Kolben werden 1.0 Äquivalente Bromarlyverbindung und 6.0 Äquivalente Piperazin in absolutem Toluol vorgelegt (0.2-0.3M Lösung der Bromverbindung). Dann werden 0.01 Äquivalente Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium sowie 0.03 Äquivalente BINAP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird der Ansatz einmal mit Wasser extrahiert, die organische Phase zweimal mit 1N Salzsäure extrahiert, die wässrige Phase mit 1N Natronlauge auf pH 8 gestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

Beispiel 13A

N-(4-Fluor-3-methylphenyl)-piperazin



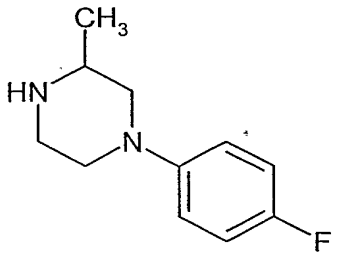
Ausgehend von 5.0 g (26.5 mmol) 4-Fluor-3-methyl-1-brombenzol werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 4.52 g (83% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.54 min

MS (ESI pos): m/z = 195 $(M+H)^+$

Beispiel 14A

N-(4-Fluorpenyl)-3-methylpiperazin



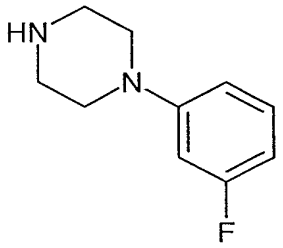
Ausgehend von 1.0 g (5.71 mmol) 4-Fluor-3-methyl-1-brombenzol werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 0.57 g (49% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.37 min

MS (DCI pos): m/z = 195 $(M+H)^+$

Beispiel 15A

1-(3-Fluorphenyl)-piperazin



In 20 ml Toluol werden 1 g (5.71 mmol) 3-Fluorbrombenzol und 2.95 g (34.29 mmol) Piperazin gelöst und mit 0.77 g (8 mmol) Natrium-tert.-butylat versetzt. Anschließend wird in Anwesenheit von 0.11 g (0.17 mmol) BINAP und 0.05 g (0.06 mmol) Tris(dibenylidenaceton)dipalladium über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird Essigsäureethylester zugegeben und mit Wasser gewaschen. Anschließend wird mit 1 N Salzsäure extrahiert und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester gewaschen. Nach Einstellen des pH-Werts auf 8-9 wird mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird die Zielverbindung erhalten.

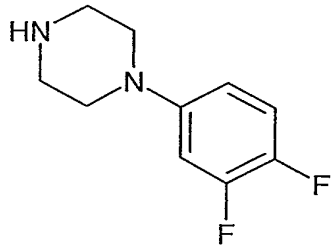
Ausbeute: 0.8 g (78% d. Th.)

HPLC (Methode 1): R_t = 3.4 min

MS (ESI-pos): m/z = 181 $(M+H)^+$

Beispiel 16A

1-(3,4-Difluorphenyl)-piperazin



In 100 ml Toluol werden 5 g (25.91 mmol) 3,4-Difluorbrombenzol mit 13.39 g (155.45 mmol) Piperazin, 3.49 g (36.27 mmol) Natrium-tert.-butylat, 0.24 g (0.26 mmol) Tris(dibenylidenaceton)-dipalladium und 0.48 g (0.78 mmol) BINAP über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase mit 1 N Salzsäure extrahiert. Die wässrige Phase wird nun mit Essigsäureethylester gewaschen und anschließend auf pH 8 eingestellt. Das Produkt wird mit Dichlormethan aus der wässrigen Phase extrahiert. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und die Zielverbindung im Vakuum getrocknet.

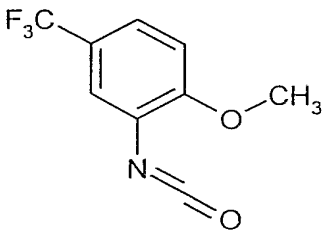
Ausbeute: 3.85 g (75% d. Th.)

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.4$ min

MS (DCI): m/z = 199 $(M+H)^+$

Beispiel 17A

2-Isocyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol



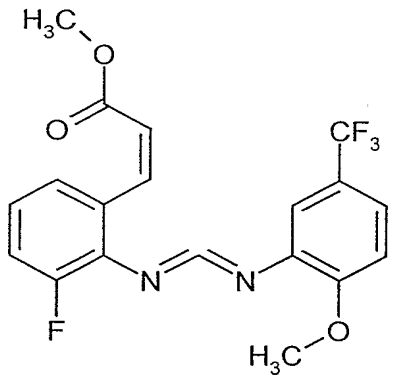
In 100 ml Dichlormethan werden 3 g (15.69 mmol) 2-Methoxy-5-trifluormethylanilin gelöst und mit 6.73 g (31.39 mmol) 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin versetzt. Bei 0-5°C werden 2.24 g (11.3 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester, gelöst in 50 ml Dichlormethan, zugetropft und 30 min bei 0°C sowie 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0°C wird mit 1N Salzsäure,

Eiswasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt erhalten. Das Isocyanat wird anschließend ohne weitere Reinigung in den folgenden Reaktionen umgesetzt.

Ausbeute: 3.00 g (88% d. Th.)

Beispiel 18A

(2E)-3-{3-Fluor-2-[({[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-imino}-methylen)-amino]phenyl}-2-propensäuremethylester



In 50 ml Dichlormethan werden 5.0 g (10.98 mmol) (2E)-3-{3-Fluor-2-[(triphenylphosphoranyliden)amino]-phenyl}-2-propensäuremethylester (Beispiel 10A) vorgelegt und mit 2.5 g (11.53 mmol) 2-Isocyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol (Beispiel 17A) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan 2:1; 1:1) gereinigt und aus Isohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2.69 g (62% d. Th.)

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.6$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 395$ $(M+H)^+$

Allgemeine Arbeitsvorschrift [G]: Umsetzung des Iminophosphorans mit einem Isocyanat und anschließende Umsetzung zum Dihydrochinazolin-Derivat mit einem Amin

1.0 Äquivalente des Iminophosphorans werden in 20 ml Dichlormethan gelöst (0.1-0.2M Lösung). Danach werden 1.05 Äquivalente eines substituierten Isocyanats hinzugefügt, und man lässt bis zur Beendigung der Reaktion bei RT rühren. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC oder analytische HPLC.

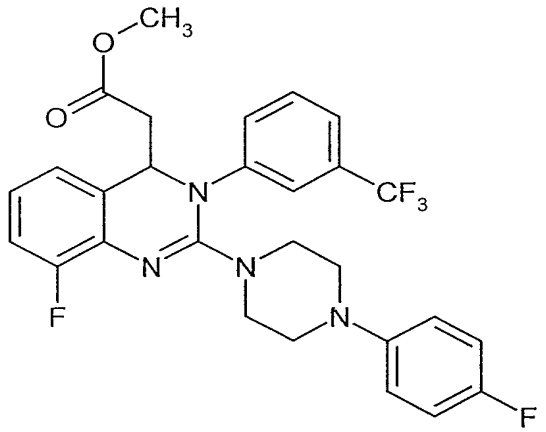
Die so erhaltene Lösung des Carbodiimids in Dichlormethan wird mit 1.0 Äquivalenten Amin sowie einer Spatelspitze Kieselgel versetzt und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC oder HPLC) wird der Ansatz eingeengt und durch präparative HPLC an RP-Phase gereinigt.

Unter Umständen zeigt das NMR noch einen schwankenden Anteil an nicht-cyclisiertem Reaktionsprodukt an. In diesen Fällen wird das Gemisch aus cyclisiertem und nicht cyclisiertem Produkt in Dioxan aufgenommen, mit einer Spatelspitze Kieselgel versetzt und unter Rückfluss 30 min bis 16 h gerührt. Das Kieselgel wird abfiltriert und die Lösung für weitere Umsetzungen verwendet.

Sollen die enantiomerenreinen Verbindungen erhalten werden, so erfolgt die chromatografische Trennung auf dieser Stufe.

Beispiel 19A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

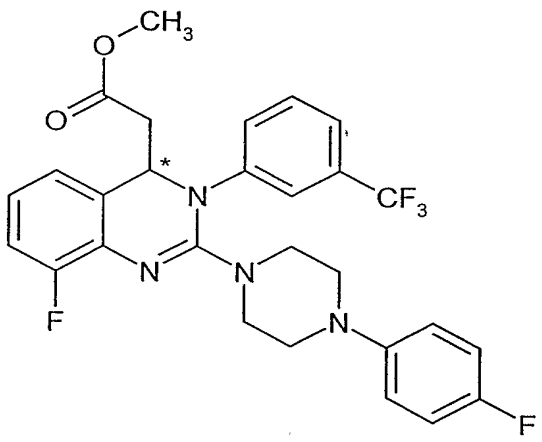


Ausgehend von 92.5 mg (0.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 50 mg (45% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.81$ min

Beispiel 20A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



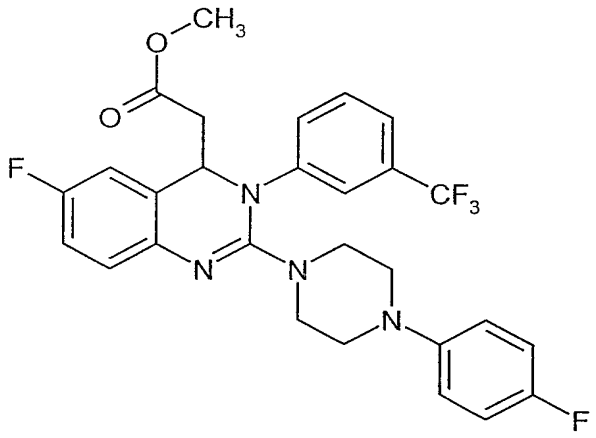
Diese Verbindung wird als Enantiomer A nach der Enantiomerentrennung von 3.84 g Beispiel 19A erhalten (715 mg, 14% d. Th.).

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.81$ min

MS (ESI-pos): m/z = 544.9 $(M+H)^+$

Beispiel 21A

{6-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

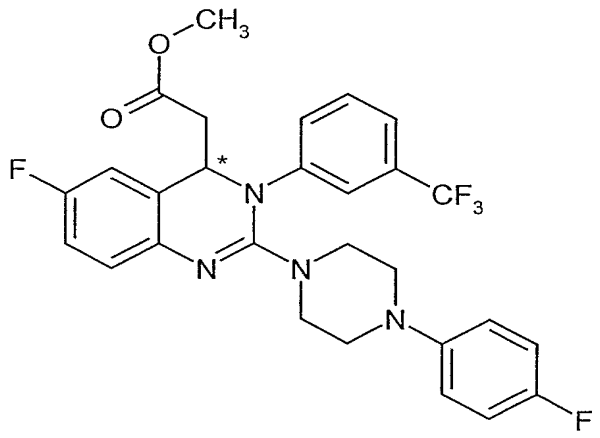


Ausgehend von 100 mg (0.28 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 11A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 58 mg (39% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.80$ min

Beispiel 22A

{6-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



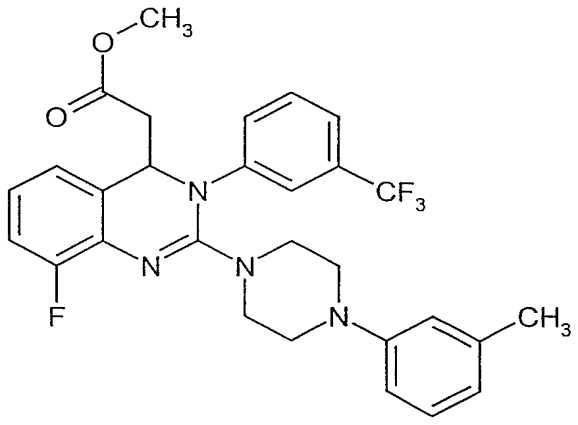
Diese Verbindung wird als Enantiomer A nach der Enantiomerentrennung von 832 mg Beispiel 21A erhalten (368 mg, 17% d. Th.).

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.77$ min

MS (ESI-pos): m/z = 544.9 $(M+H)^+$

Beispiel 23A

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



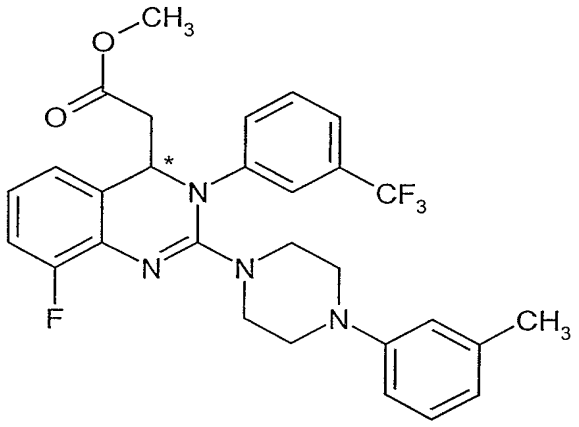
Ausgehend von 93 mg (0.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 43 mg (39% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.80$ min

MS (ESI-pos): m/z = 541.0 $(M+H)^+$

Beispiel 24A

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



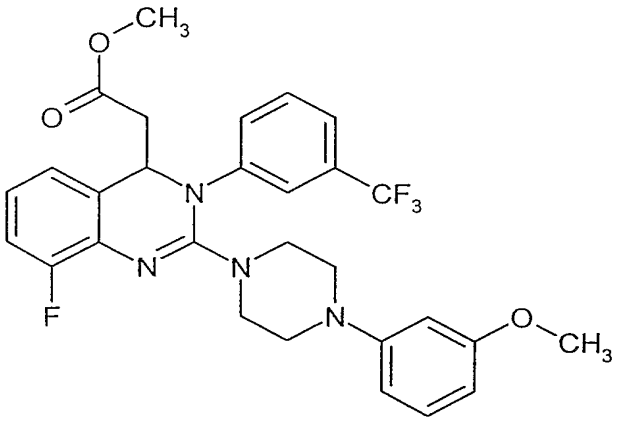
Diese Verbindung wird als Enantiomer A nach der Enantiomerentrennung von 3.31 g Beispiel 23A erhalten (1.18 g, 22% d. Th.).

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.80$ min

MS (ESI-pos): m/z = 541.0 $(M+H)^+$

Beispiel 25A

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



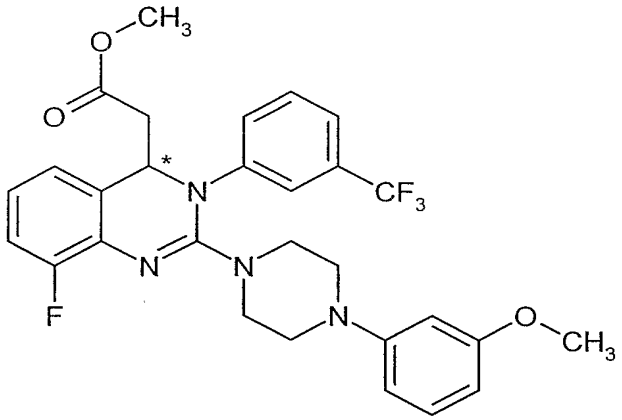
Ausgehend von 93 mg (0.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 51 mg (45% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.62 min

MS (ESI-pos): m/z = 556.7 $(M+H)^+$

Beispiel 26A

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



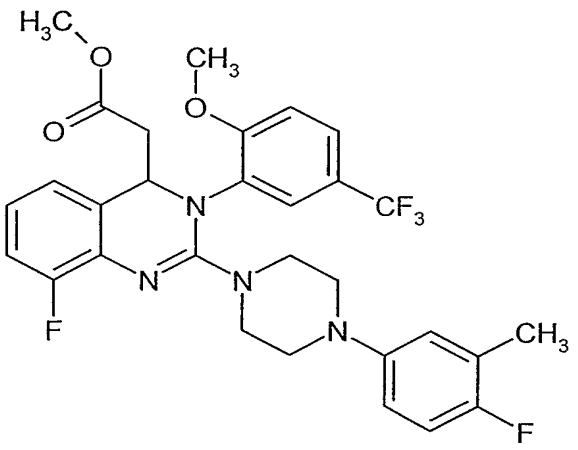
Diese Verbindung wird als Enantiomer A nach der Enantiomerentrennung von 5.11 g Beispiel 25A erhalten (0.49 g, 9% d. Th.).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.71 min

MS (ESI-pos): m/z = 556.8 $(M+H)^+$

Beispiel 27A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-(trifluor-methyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



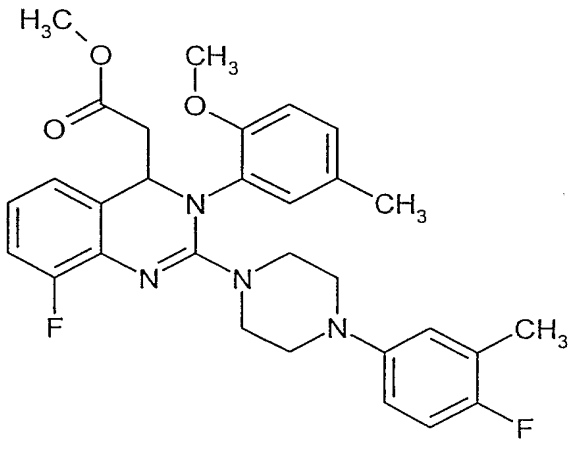
Ausgehend von 1.0 g (2.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A, 500 mg (2.31 mmol) 2-Isocyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol (Beispiel 17A) und 427 mg (2.2 mmol) Phenylpiperazin aus Beispiel 13A werden nach Filtration über Kieselgel (Cyclohexan/-Essigsäureethylester 2:1 (v/v)) 1.03 g (79% d. Th.) Rohprodukt erhalten. Dieses wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 3): R_t = 2.55 min, 2.66 min

MS (ESI-pos): m/z = 589.3 $(M+H)^+$

Beispiel 28A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-methyl-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



Ausgehend von 0.60 g (1.76 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A, 376 mg (2.31 mmol) 2-Methoxy-5-methylphenylisocyanat und 342 mg (1.76 mmol) Phenylpiperazin aus Beispiel 13A

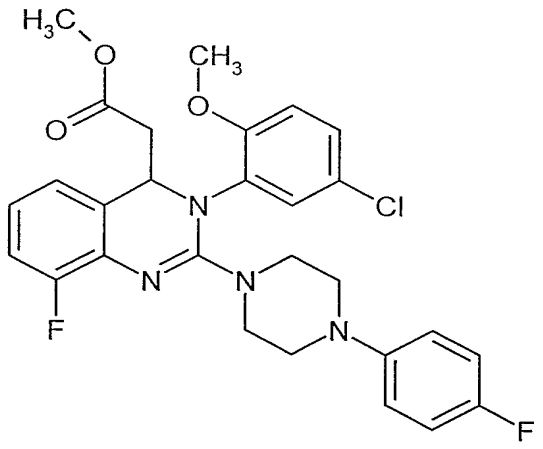
werden nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 5) 183 mg (16% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.77$ min

MS (ESI-pos): m/z = 535.2 $(M+H)^+$

Beispiel 29A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-chlorphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



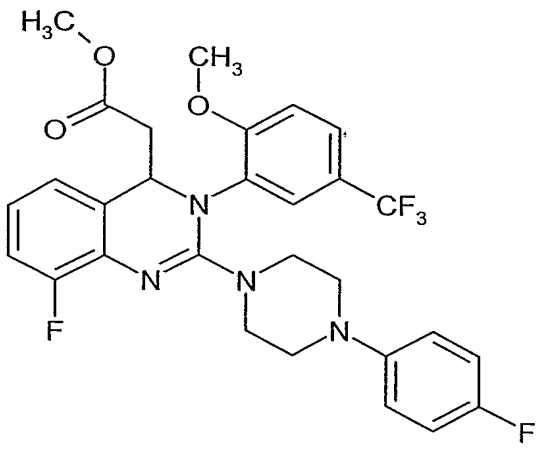
Ausgehend von 1.0 g (2.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A, 423 mg (2.31 mmol) 2-Methoxy-5-chlorphenylisocyanat und 396 mg (2.2 mmol) 4-Fluorphenylpiperazin werden nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 5) 621 mg (52% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.75$ min

MS (ESI-pos): m/z = 541.2 $(M+H)^+$

Beispiel 30A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



In 15 ml Dichlormethan werden 550 mg (1.39 mmol) (2E)-3-{3-Fluor-2-[({[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-imino}-methylen)amino]phenyl}-2-propensäuremethylester (Beispiel 18A) und 251 mg (1.39 mmol) 1-(4-Fluorphenyl)piperazin in Gegenwart einer Spatelspitze Kieselgel 1 Stunde gerührt. Nach 90 Stunden Rühren unter Rückfluss wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt.

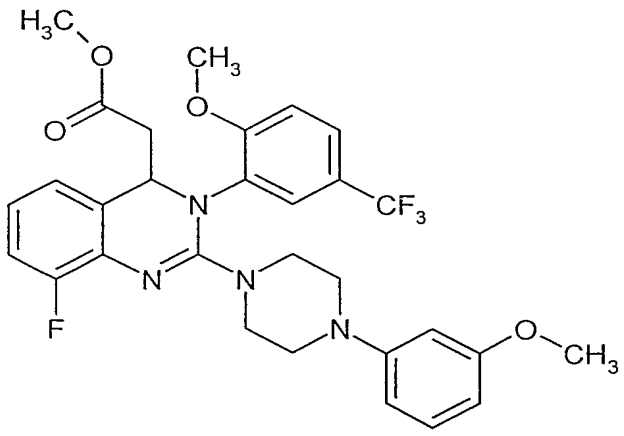
Ausbeute: 769 mg (96% d. Th.)

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.8$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 575$ $(M+H)^+$

Beispiel 31A

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



In 20 ml Dichlormethan werden 700 mg (1.78 mmol) (2E)-3-{3-Fluor-2-[({[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-imino}-methylen)amino]phenyl}-2-propensäuremethylester (Beispiel 18A) mit 341 mg (1.78 mmol) 1-(3-Methoxyphenyl)-piperazin und einer Spatelspitze Kieselgel eine Stunde bei Raumtemperatur und 35 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Reinigung an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:1) wird die Zielverbindung erhalten.

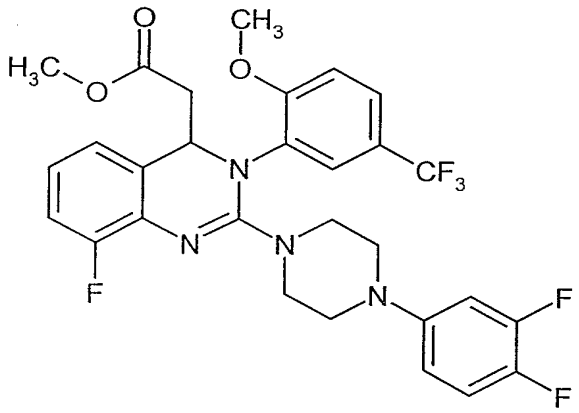
Ausbeute: 1012 mg (97% d. Th.)

HPLC (Methode 6): $R_t = 4.8$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 587$ $(M+H)^+$

Beispiel 32A

{8-Fluor-2-[4-(3,4-difluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



In 20 ml Dichlormethan werden 700 mg (1.78 mmol) (2E)-3-{3-Fluor-2-[({[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-imino}-methylen)amino]phenyl}-2-propensäuremethylester (Beispiel 18A) und 352 mg (1.78 mmol) 1-(3,4-Difluorphenyl)-piperazin (Beispiel 16A) mit einer Spatelspitze Kieselgel 1 Stunde bei Raumtemperatur und 20 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird die Zielverbindung durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan, Dichlormethan/ Essigsäureethylester 10:1).

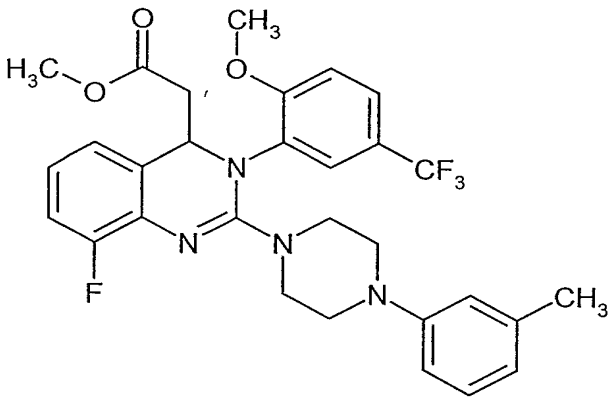
Ausbeute: 1027 mg (97% d. Th.)

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.8$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 593$ $(M+H)^+$

Beispiel 33A

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



In 300 ml Dichlormethan werden 11.5 g (29.16 mmol) (2E)-3-{3-Fluor-2-[({[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-imino}-methylen)amino]phenyl}-2-propensäuremethylester (Beispiel 18A) und 5.14 g (29.16 mmol) 1-(3-Methylphenyl)-piperazin mit einer Spatelspitze Kieselgel 1 Stunde bei Raumtemperatur und 20 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:1, 5:1) wird das Produkt erhalten.

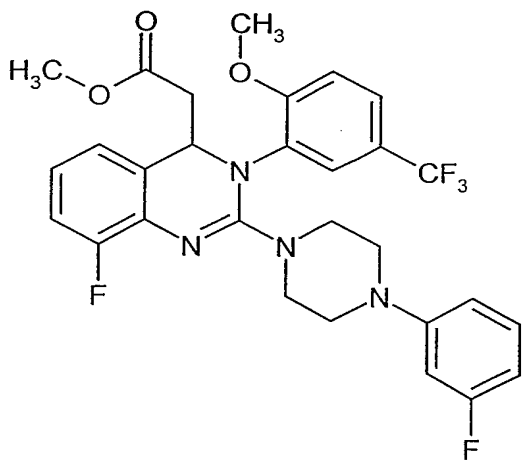
Ausbeute: 15.8 g (95% d. Th.)

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.8$ min

MS (ESI-pos): m/z = 571 $(M+H)^+$

Beispiel 34A

{8-Fluor-2-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



In 15 ml Dichlormethan werden 100 mg (0.25 mmol) (2E)-3-{3-Fluor-2-[({[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-imino}-methylen)amino]phenyl}-2-propensäuremethylester (Beispiel 18A) und 45.7 mg (0.25 mmol) 1-(3-Fluorphenyl)-piperazin (Beispiel 15A) mit einer Spatelspitze Kieselgel eine Stunde bei Raumtemperatur und 20 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:1) wird die Zielverbindung erhalten.

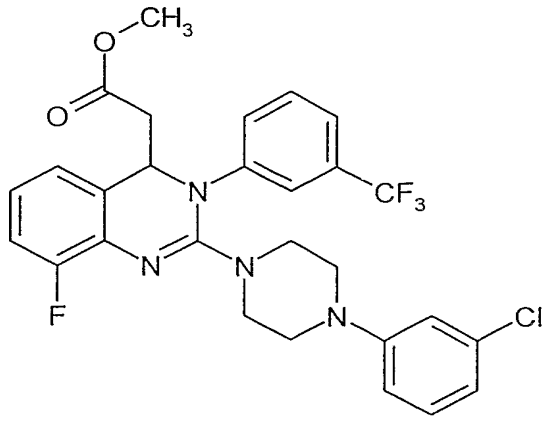
Ausbeute: 139.2 mg (96% d. Th.)

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.8$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 575$ $(M)^+$

Beispiel 35A

{8-Fluor-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



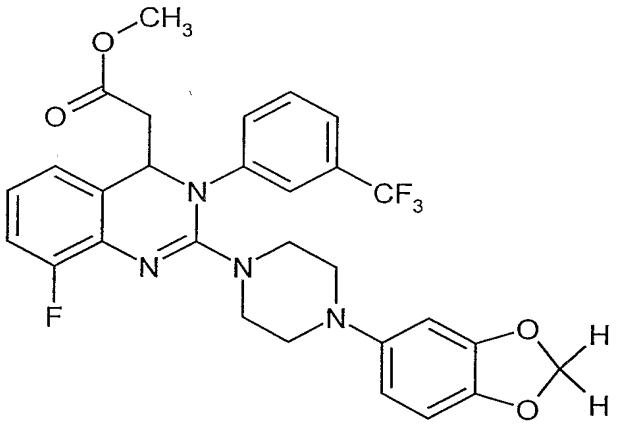
Ausgehend von 93 mg (0.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 51 mg (45% d. Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.78$ min

MS (ESI-pos): m/z = 561 $(M+H)^+$

Beispiel 36A

{8-Fluor-2-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



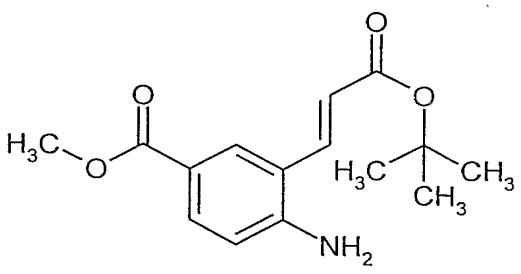
Ausgehend von 4.19 g (9.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 3.67 g (70% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.67$ min

MS (ESI-pos): m/z = 571 $(M+H)^+$

Beispiel 37A

4-Amino-3-[(1E)-3-tert.-butoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]benzoesäuremethylester



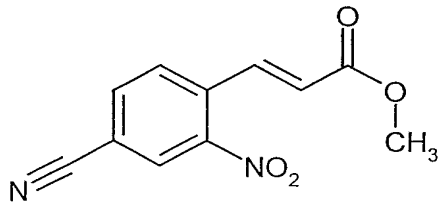
Ausgehend von 25.0 g (90.2 mmol) 4-Amino-3-iodbenzoesäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 24.3 g (88% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.71$ min

MS (DCI-pos): $m/z = 295$ $(M+NH_4)^+$

Beispiel 38A

(2E)-3-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



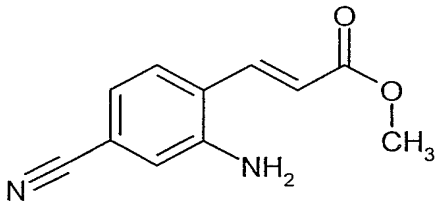
Ausgehend von 3.00 g (17.0 mmol) 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] und Umkristallisation aus Methanol 2.51 g (63% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.06$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 233$ $(M+H)^+$

Beispiel 39A

3-[2-Amino-7-cyanophenyl]-propensäuremethylester

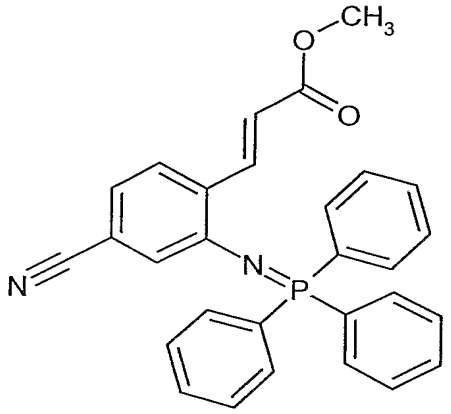


Ausgehend von 1.0 g (4.31 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel 38A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] (allerdings ohne Kochen über Aktivkohle) 793 mg (89% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.99$ min

Beispiel 40A

(2E)-3-{6-Cyano-2-[(triphenylphosphoranyliden)amino]phenyl}-propensäuremethylester



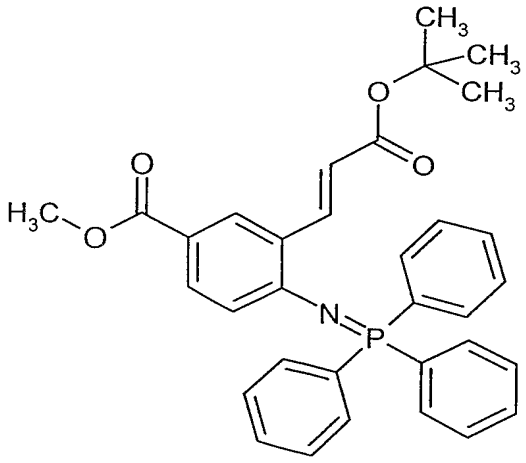
Ausgehend von 0.75 g (3.71 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 39A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 1.09 g (62% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.30 min

MS (ESI-pos): m/z = 463 $(M+H)^+$

Beispiel 41A

3-[(1E)-3-tert.-Butoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-[(triphenylphosphoranyliden)amino]benzoesäuremethylester



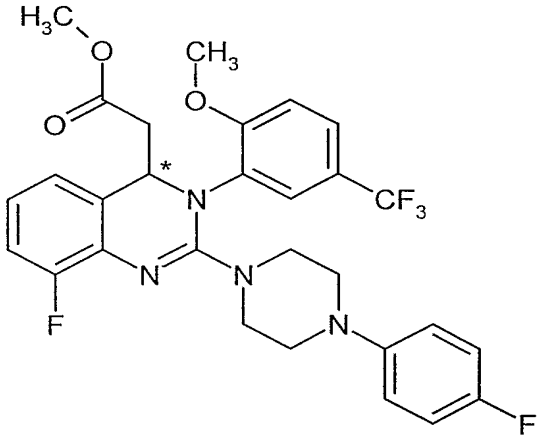
Ausgehend von 19.0 g (68.5 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 37A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 31.4 g (85% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.69$ min

MS (ESI-pos): m/z = 538 $(M+H)^+$

Beispiel 42A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

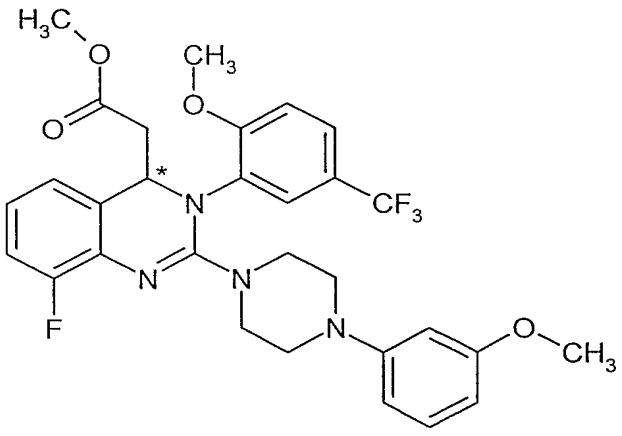


Die Verbindung erhält man als Enantiomer A, indem man das Racemat aus Beispiel 30A chromatographisch gemäß Methode 15 in die Enantiomeren auftrennt. Ausgehend von 231 g Racemat erhält man 120 g des Zielproduktes, das direkt weiter umgesetzt wird.

MS (ESI-pos): m/z = 575 $(M+H)^+$

Beispiel 43A

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

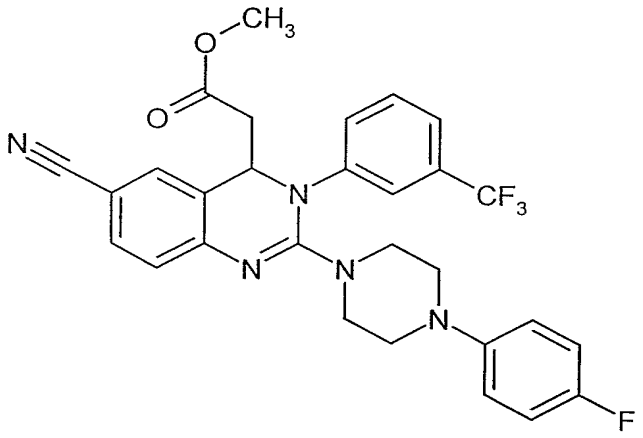


Die Verbindung erhält man als Enantiomer A, indem man das Racemat aus Beispiel 31A chromatographisch gemäß Methode 15 in die Enantiomeren auftrennt. Ausgehend von 231 g Racemat erhält man 111 g (48% d. Th.) des Zielproduktes.

MS (ESI-pos): m/z = 587 $(M+H)^+$

Beispiel 44A

{6-Cyano-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



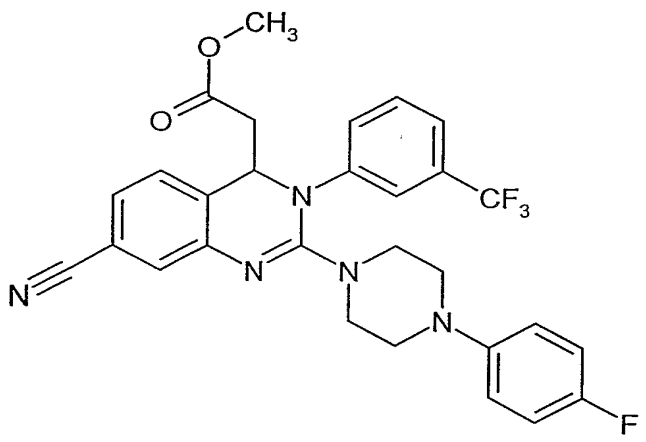
Ausgehend von 400 mg (0.6 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 166 mg (48% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.65 min

MS (ESI-pos): m/z = 552 $(M+H)^+$

Beispiel 45A

{7-Cyano-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



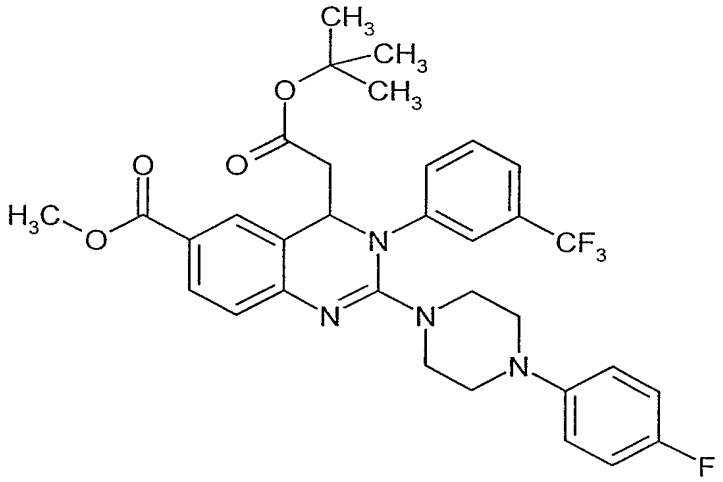
Ausgehend von 1.0 g (2.16 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 40A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 1.07 g (98% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.72$ min

MS (ESI-pos): m/z = 552 $(M+H)^+$

Beispiel 46A

4-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-2-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-6-carbonsäuremethylester



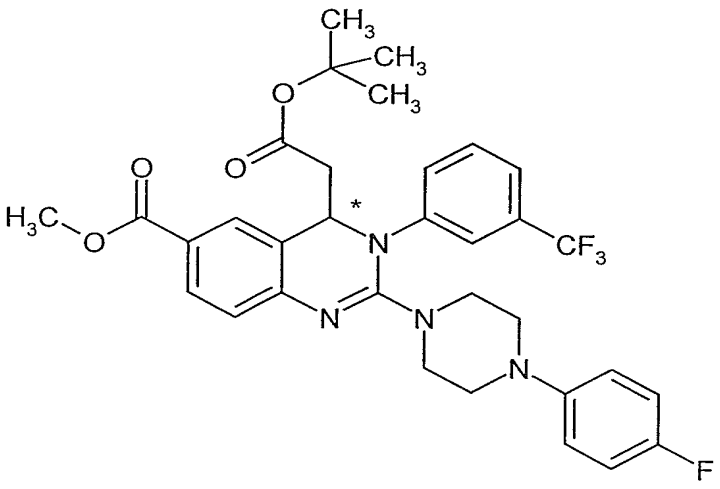
Ausgehend von 4.2 g (9.3 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 41A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 3.9 g (51% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.03$ min

MS (ESI-pos): m/z = 627 $(M+H)^+$

Beispiel 47A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



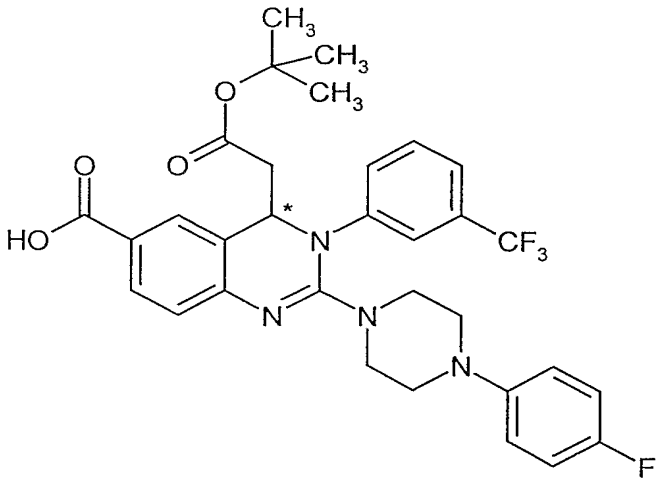
Diese Verbindung wird als Enantiomer A nach der Enantiomerentrennung von 3.5 g Beispiel 46A erhalten (1.4 mg, 20% d. Th.).

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.91$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 627$ $(M+H)^+$

Beispiel 48A

4-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-2-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-6-carbonsäure



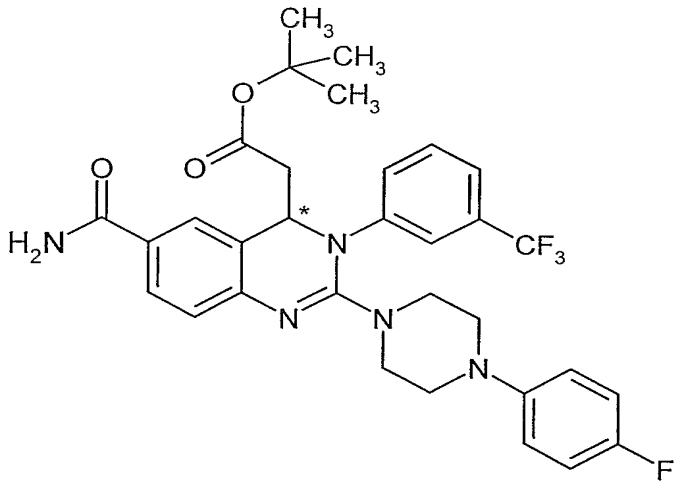
1.3 g (2.0 mmol) Carbonsäuremethylester aus Beispiel 47A werden in 12 ml Dioxan gelöst, mit 2.4 ml einer 1 N wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und 5 Stunden bei 60°C gerührt. Mit 1N wässriger Salzsäure-Lösung wird pH=4 eingestellt, das Reaktionsgemisch eingeengt und per präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 580 mg (48% d. Th.) des Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.85$ min

MS (ESI-pos): m/z = 613 $(M+H)^+$

Beispiel 49A

{6-(Aminocarbonyl)-2-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-yl}essigsäure-tert.-butylester



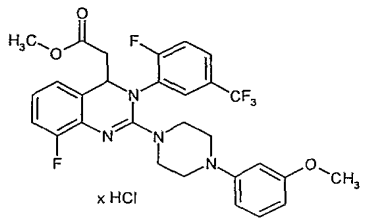
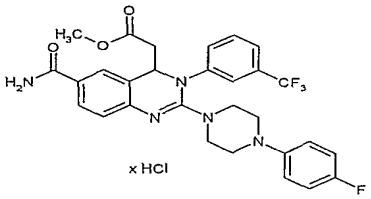
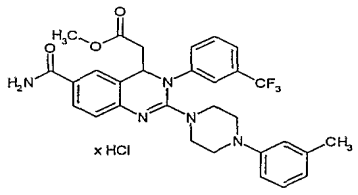
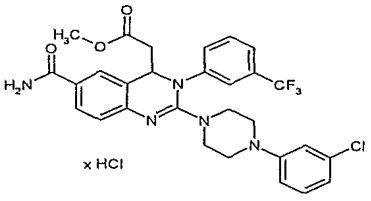
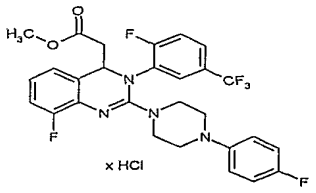
560 mg (0.9 mmol) Carbonsäure aus Beispiel 48A werden mit 2.6 mmol Aluminiumchlorid, 1.1 mmol 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat und 1.1 mmol N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid in DMF suspendiert. Man setzt 2.6 mmol N,N-Diisopropylamin zu und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Essigsäureethylester versetzt und mit einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden auf pH=8 eingestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden abschließend mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 548 mg (97% d. Th.) Produkt.

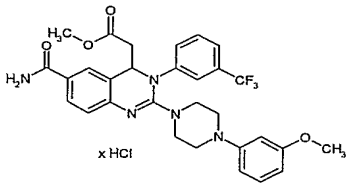
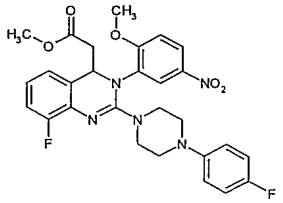
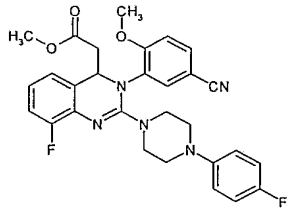
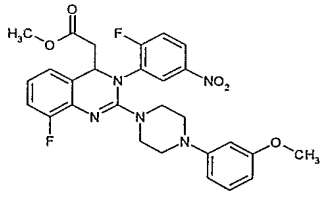
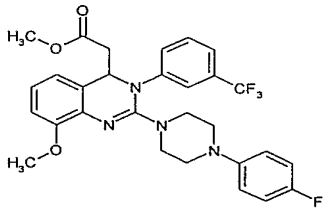
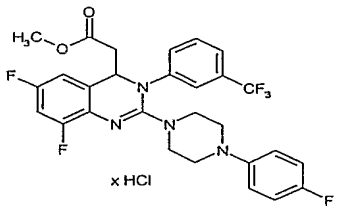
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.73$ min

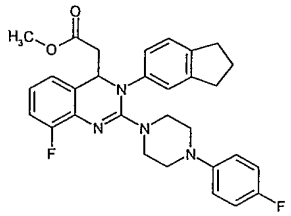
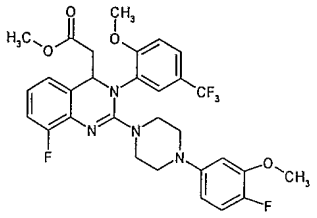
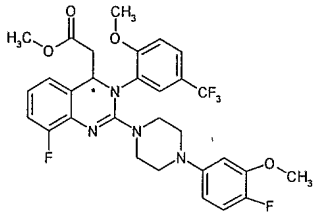
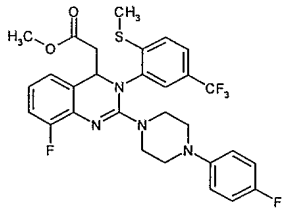
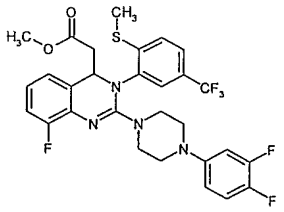
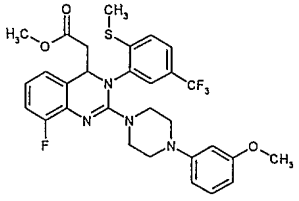
MS (ESI-pos): m/z = 612 $(M+H)^+$

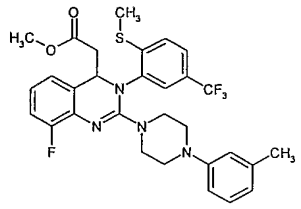
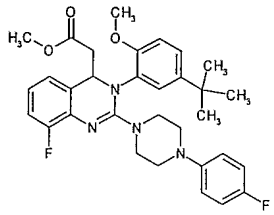
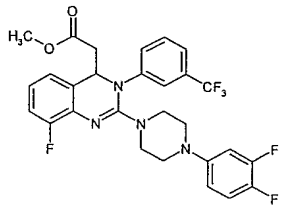
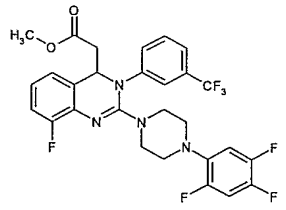
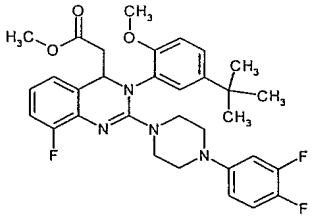
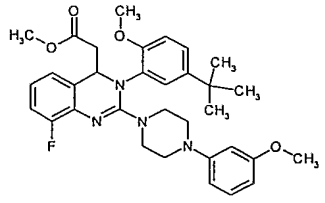
Die Beispiele 50A bis 112A der Tabelle 1 können nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften [A] bis [G] aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

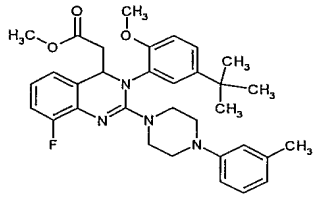
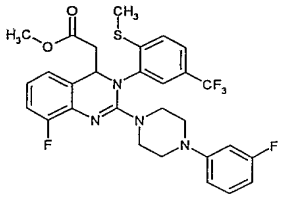
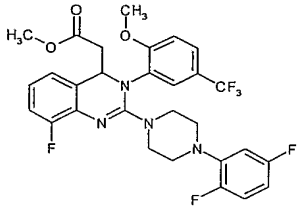
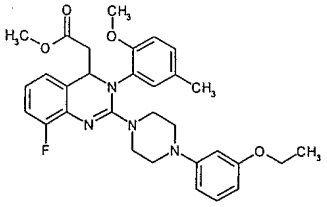
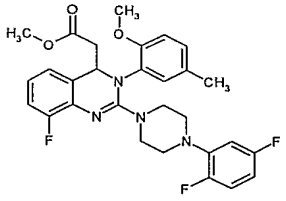
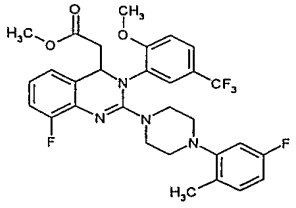
Tabelle 1

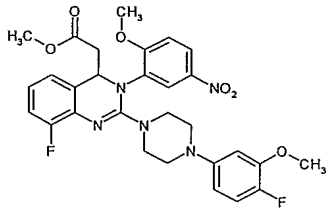
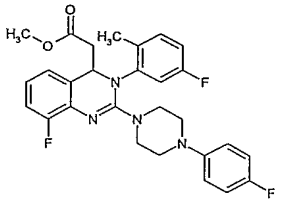
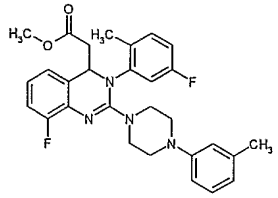
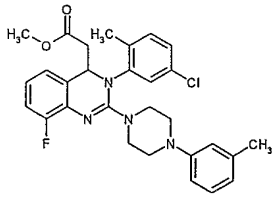
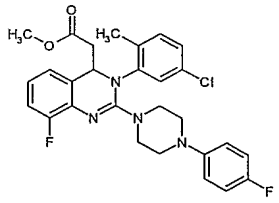
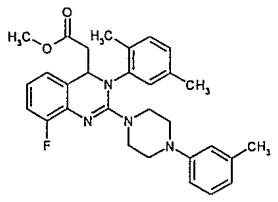
Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min]	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M + H]^+$
50A		4.53	1	561 $[M+H-HCl]^+$
51A		4.22	1	556 $[M+H-HCl]^+$
52A		4.36	1	552 $[M+H-HCl]^+$
53A		4.37	1	572 $[M+H-HCl]^+$
54A		4.54	1	549 $[M+H-HCl]^+$

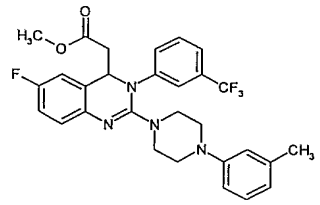
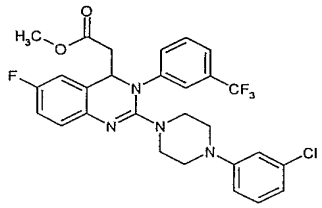
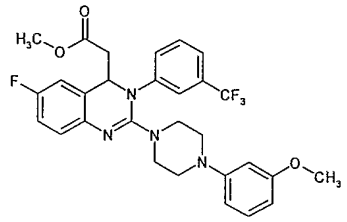
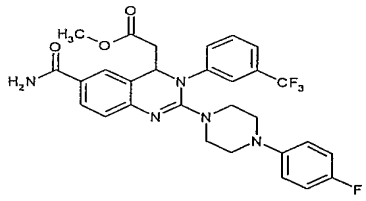
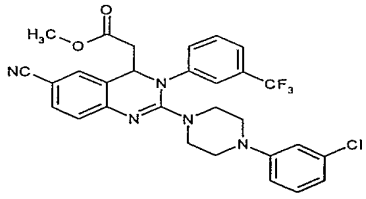
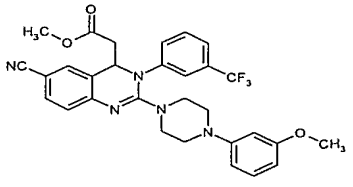
Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min].	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M + H]^+$
55A		4.27	1	568 $[M+H-HCl]^+$
56A		4.30	1	538
57A		4.28	1	518
58A		4.41	1	538
59A		4.82	1	557
60A		4.61	1	549 $[M+H-HCl]^+$

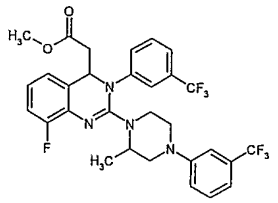
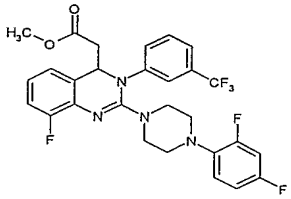
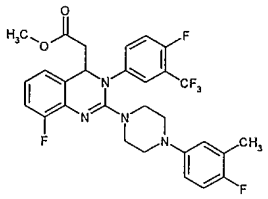
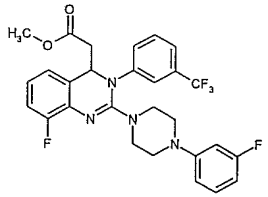
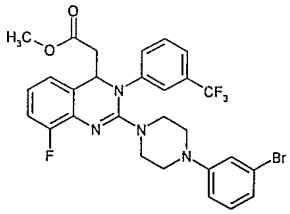
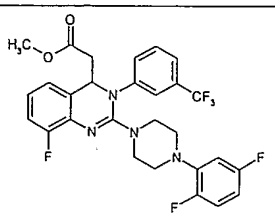
Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min],	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M+H]^+$
61A		4.89	1	517
62A		4.81	6	605
63A		4.60	6	591
64A		4.85	6	591
65A		4.92	6	609
66A		4.83	1	603

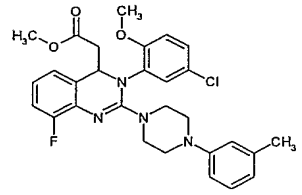
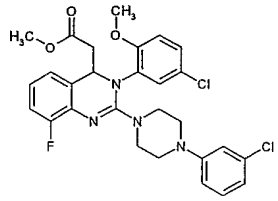
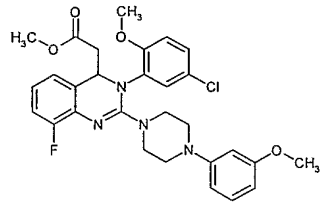
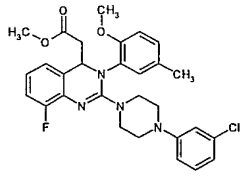
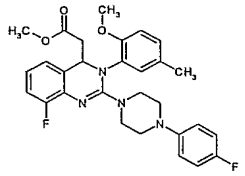
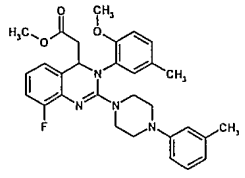
Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min],	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M+H]^+$
67A		4.78	1	587
68A		5.13	1	563
69A		4.76	1	563
70A		4.81	1	581
71A		5.21	1	581
72A		5.12	1	575

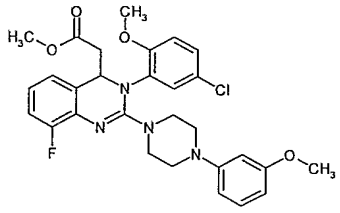
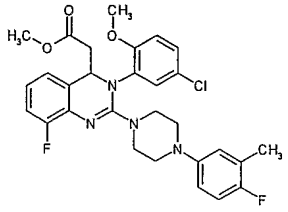
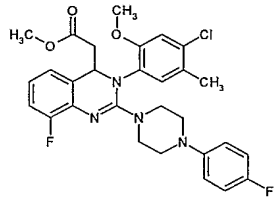
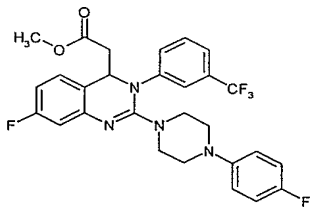
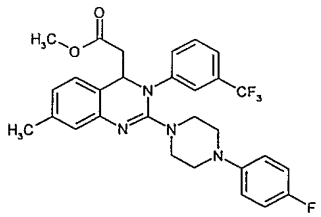
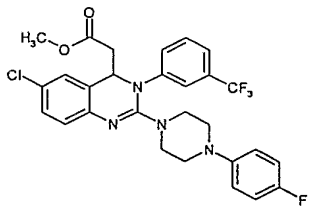
Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min],	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M + H]^+$
73A		4.98	1	559
74A		4.86	1	591
75A		4.86	6	593
76A		4.94	1	547
77A		4.82	1	539
78A		4.92	1	589

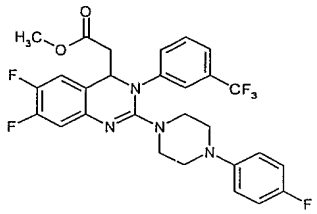
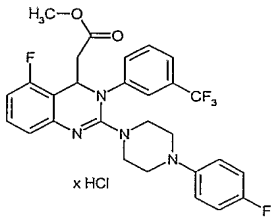
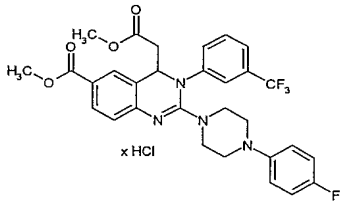
Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min].	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M + H]^+$
79A		4.57	1	582
80A		2.38	3	495
81A		1.95	9	491
82A		1.97	9	507
83A		1.93	9	511
84A		1.90	9	487

Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min],	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M + H]^+$
85A		4.87	1	541
86A		4.91	1	561
87A		4.76	1	557
88A		4.65	1	552
89A		4.77	1	568
90A		4.62	1	564

Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min]	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M + H]^+$
91A		5.00	1	609
92A		4.70	1	563
93A				577
94A		4.74	1	545
95A		4.90	1	605
96A		4.83	1	563

Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min],	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M + H]^+$
97A		4.82	1	537
98A		4.90	1	557
99A		4.81	1	553
100A				
101A		4.78	1	521
102A		4.73	1	517

Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min],	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M + H]^+$
103A		3.10	16	533
104A		2.75	17	555
105A		2.95	17	555
106A		4.74	1	545
107A		4.93	1	541
108A		5.08	1	575

Beispiel Nr.	Struktur	R_t [min],	HPLC Methode	MS ESIpos. $[M + H]^+$
109A		4.88	1	563
110A		4.54	1	531 $[M+H-HCl]^+$
111A		4.54	1	571 $[M+H-HCl]^+$

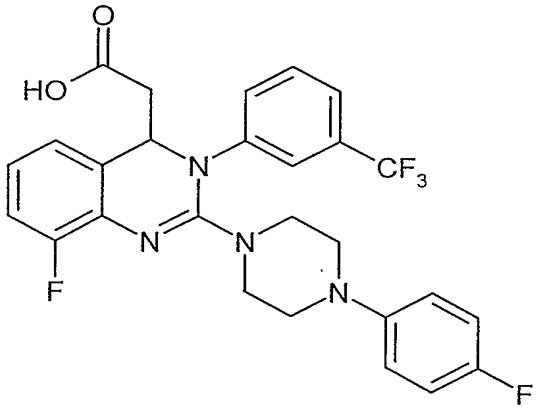
Ausführungsbeispiele

Allgemeine Arbeitsvorschrift [H]: Esterverseifung der Chinazolylessigsäurester

Es werden 1.0 Äquivalente des Chinazolylessigsäuresters in Dioxan gelöst und 5.0 Äquivalente 1N Natronlauge hinzugefügt. Man lässt für 16 Stunden bei 80°C rühren und nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels analytischer HPLC) wird der Ansatz eingeengt. Der Rückstand wird dann in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 5 gestellt. Man filtriert den entstehenden Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser und Diethylether und trocknet ihn im Hochvakuum bei Raumtemperatur. Alternativ kann der Niederschlag über eine Extrelutkartusche filtriert, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und das Filtrat eingeengt werden. Falls die Reinheit des Produktes nicht hoch genug ist, wird es entweder über präparative HPLC an RP-Phase (Methode 2 oder Methode 5) oder an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gemischen gereinigt.

Beispiel 1

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 37 mg (0.07 mmol) Methylester aus Beispiel 19A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 29 mg (80% d. Th.) Produkt erhalten.

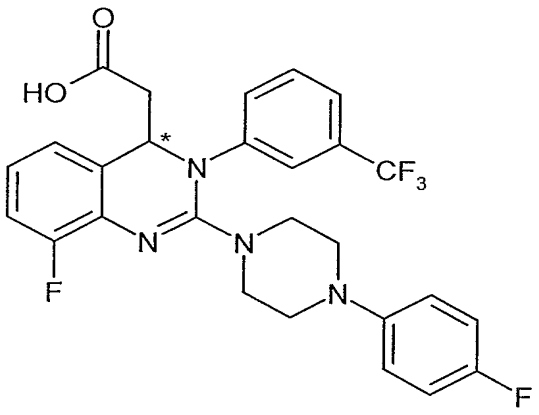
HPLC (Methode 1): R_t= 4.49 min

MS (ESI-pos): m/z = 530.7 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.59 (s, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.37 (t, 2H); 7.02-6.95 (m, 3H); 6.93-6.85 (m, 4H); 5.24 (dd, 1H); 2.98 (d_b, 4H); 2.91 (d_b, 4H); 2.73 (dd, 1H); 2.54 (dd, 1H).

Beispiel 2

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 695 mg (1.27 mmol) Methylester aus Beispiel 20A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 488 mg (64% d. Th.) Produkt erhalten.

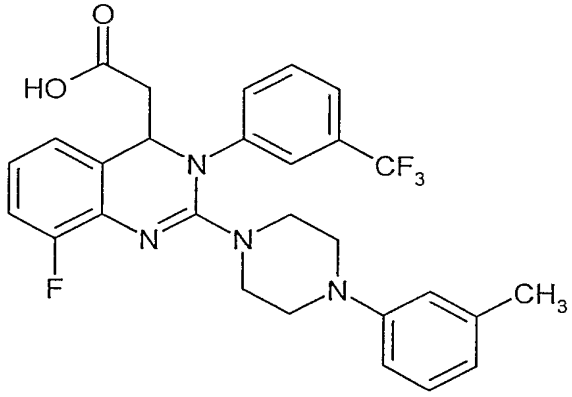
HPLC (Methode 1): R_t= 4.59 min

MS (ESI-pos): m/z = 530.8 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.60 (s, 1H); 7.47-7.40 (m, 3H); 7.03-6.86 (m, 7H); 5.26-5.23 (m, 1H); 3.60-3.52 (m, 4H); 2.99-2.90 (m, 4H); 2.75 (dd, 1H); 2.56 (dd, 1H).

Beispiel 3

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 34 mg (0.06 mmol) Methylester aus Beispiel 23A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 30 mg (90% d. Th.) Produkt erhalten.

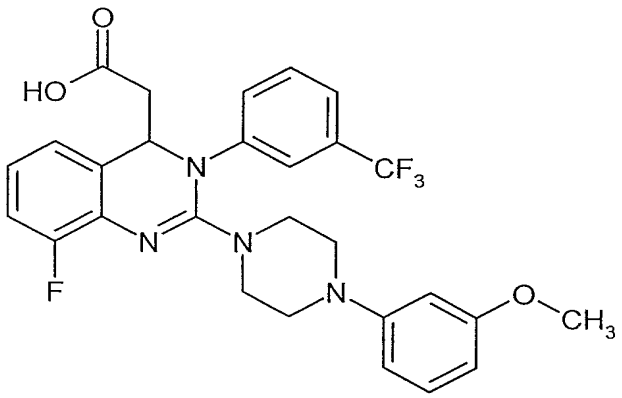
HPLC (Methode 1): R_t= 4.56 min

MS (ESI-pos): m/z = 526.9 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.64 (s, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.44-7.34 (m, 2H); 7.11-6.90 (m, 3H); 6.72-6.59 (m, 4H); 5.33-5.25 (m, 1H); 3.52 (d_b, 4H); 3.02 (d_b, 4H); 2.69-2.55 (m, 2H, teilweise unter DMSO-Signal); 2.23 (s, 3H).

Beispiel 4

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 36 mg (0.07 mmol) Methylester aus Beispiel 25A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und nach Chromatographie (Methode 2) 28 mg (77% d. Th.) Produkt erhalten.

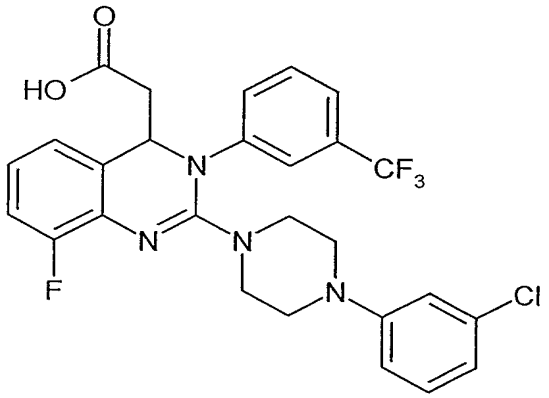
HPLC (Methode 1): R_t= 4.46 min

MS (ESI-pos): m/z = 542.9 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.67 (s, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.45-7.38 (m, 2H); 7.14-6.94 (m, 3H); 6.51-6.35 (m, 4H); 5.35-5.25 (m, 1H); 3.69 (s, 3H); 3.50 (d_b, 4H); 3.06 (d_b, 4H); 2.58-2.52 (m, 2H).

Beispiel 5

{8-Fluor-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 38 mg (0.07 mmol) Methylester aus Beispiel 35A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 25 mg (66% d. Th.) Produkt erhalten.

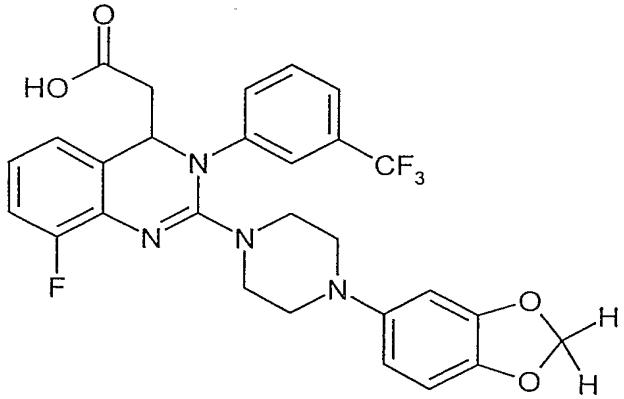
HPLC (Methode 1): R_t= 4.64 min

MS (ESI-pos): m/z = 546.9 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.66 (s, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.20 (t, 1H); 7.10-6.78 (m, 6H); 5.33-5.26 (m, 1H); 3.51 (d_b, 4H); 3.11 (d_b, 4H); 2.61-2.55 (m, 2H).

Beispiel 6

{8-Fluor-2-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 173 mg (0.30 mmol) Methylester aus Beispiel 36A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 79 mg (46% d. Th.) Produkt erhalten.

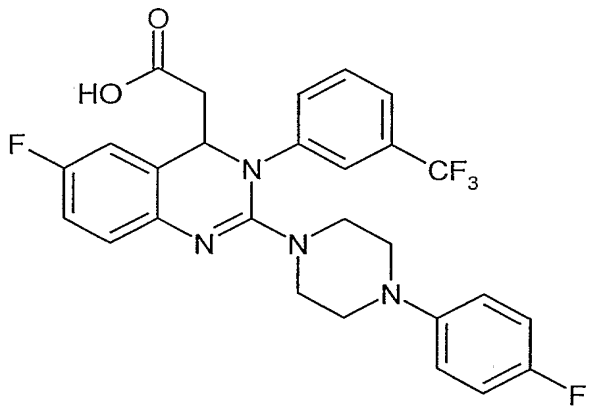
HPLC (Methode 1): R_t= 4.44 min

MS (ESI-pos): m/z = 557.2 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.47 (s, 1H); 7.42-7.34 (m, 3H); 7.03-6.89 (m, 2H); 6.79 (d, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.41 (d, 1H); 6.22 (dd, 1H); 5.87 (s, 2H); 5.20-5.15 (m, 1H); 3.59 (s_b, 3H); 2.94-2.85 (m, 5H); 2.59 (dd, 1H).

Beispiel 7

{6-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



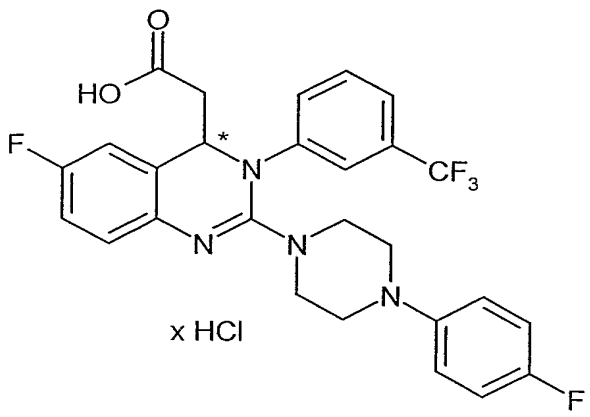
Ausgehend von 42 mg (0.08 mmol) Methylester aus Beispiel 21A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 34 mg (76% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t= 4.63 min

MS (ESI-pos): m/z = 530.9 $(M+H)^+$

Beispiel 8

{6-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



Ausgehend von 350 mg (0.64 mmol) Ester aus Beispiel 22A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 284 mg (83% d. Th.) Produkt erhalten.

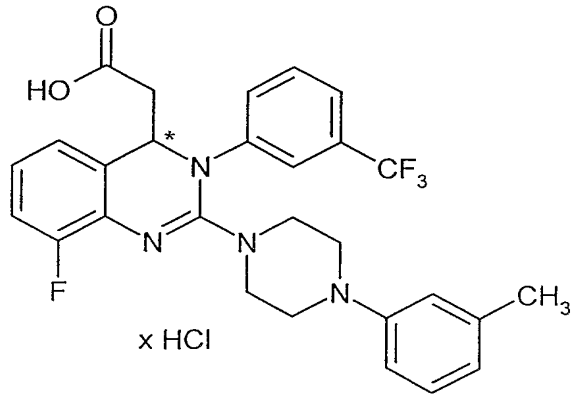
HPLC (Methode 1): R_t= 4.53 min

MS (ESI-pos): m/z = 530.8 $(M+H-HCl)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.62 (s, 1H); 7.51-7.48 (m, 1H); 7.43-7.41 (d, 1H); 7.26-7.23 (m, 1H); 7.04-6.95 (m, 2H); 6.91-6.85 (m, 3H); 5.23 (dd, 1H); 3.55 (s_b, 3H); 3.02-2.99 (m, 1H); 2.94 (s_b, 4H); 2.80 (dd, 1H).

Beispiel 9

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



Ausgehend von 1.10 g (1.93 mmol) Ester aus Beispiel 24A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 1.04 g (91% d. Th.) Produkt erhalten. Nach der Enantiomerentrennung nach Methode 4 wird das Produkt als Enantiomer A erhalten.

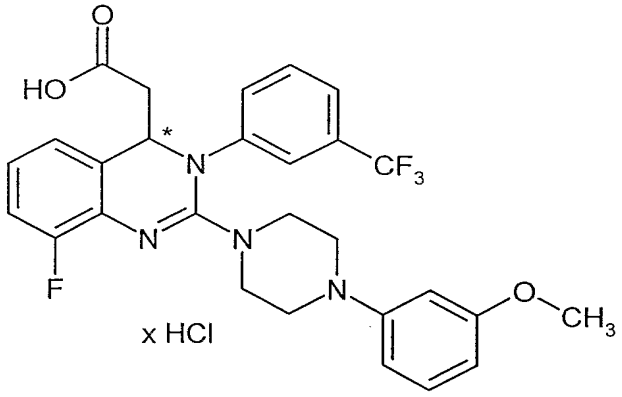
HPLC (Methode 1): R_t= 4.68 min

MS (ESI-pos): m/z = 526.9 $(M+H-HCl)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.61 (s, 1H); 7.49-7.38 (m, 3H); 7.10-6.89 (m, 4H); 6.71-6.65 (m, 3H); 5.26 (dd, 1H); 3.60-3.52 (m, 4H); 3.03-2.95 (m, 4H); 2.76 (dd, 1H); 2.57 (dd, 1H); 2.25 (s, 3H).

Beispiel 10

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



Ausgehend von 437 mg (0.79 mmol) Ester aus Beispiel 26A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 344 mg (72% d. Th.) Produkt erhalten.

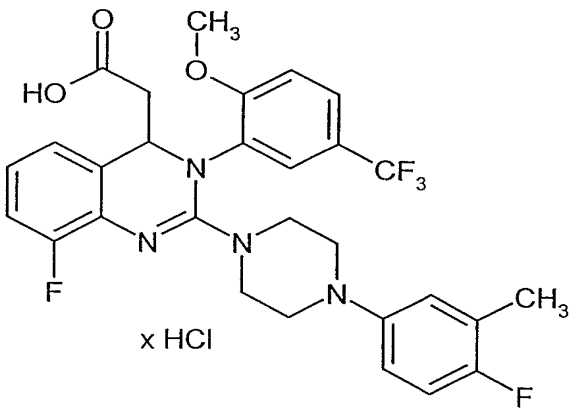
HPLC (Methode 1): R_t= 4.48 min

MS (ESI-pos): m/z = 543.0 $(M+H-HCl)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.61 (s, 1H); 7.49-7.38 (m, 3H); 7.14-6.89 (m, 4H); 6.47-6.39 (m, 3H); 5.26 (dd, 1H); 3.72 (s, 1H); 3.60-3.54 (m, 4H); 3.07-3.00 (m, 4H); 2.77 (dd, 1H); 2.57 (dd, 1H).

Beispiel 11

{8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



Ausgehend von 1.03 g (1.75 mmol) Rohprodukt des Esters aus Beispiel 27A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und nach Chromatographie nach Methode 5 sowie anschließendem Aufnehmen des Produktes in Methanol/1N Salzsäure und erneutem Abdampfen des Lösungsmittels 283 mg (22% d. Th.) Hydrochlorid erhalten.

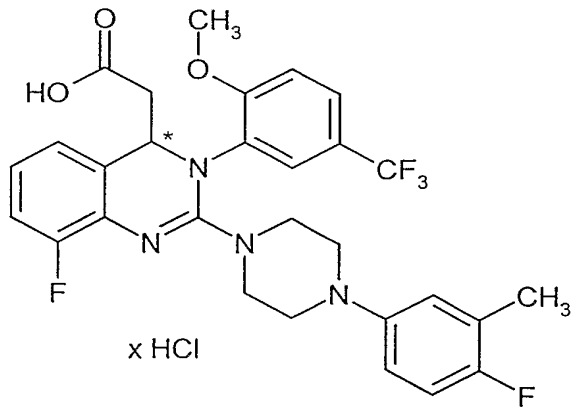
HPLC (Methode 1): R_t= 4.58 min

MS (ESI-pos): m/z = 575.2 $(M+H-HCl)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 8.17 (s, 0.66H); 7.69 (d, 1H); 7.55-7.30 (m, 1H); 7.27-7.24 (m, 2H); 7.16 (d, 0.6H); 7.09-7.04 (m, 2H); 5.33-5.27, 5.12-5.06 (2x m, 1H); 4.08-3.35 (m, 4H); 3.69 (s, 3H); 3.30-3.22 (m, 1H); 2.80-2.76 (m, 1H); 2.25 (s, 3H).

Beispiel 12

{8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



Vor der Enantiomerentrennung werden 268 mg Hydrochlorid aus Beispiel 11 in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung

extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden einmal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 204 mg (86% d. Th.) der freien Base. Davon ausgehend erhält man nach Enantiomerentrennung (Methode 4) und erneuter Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 5) sowie anschließendem Aufnehmen des Produktes in Methanol/1N Salzsäure und erneutem Abdampfen des Lösungsmittels 80 mg (78% d. Th.) des Enantiomers A.

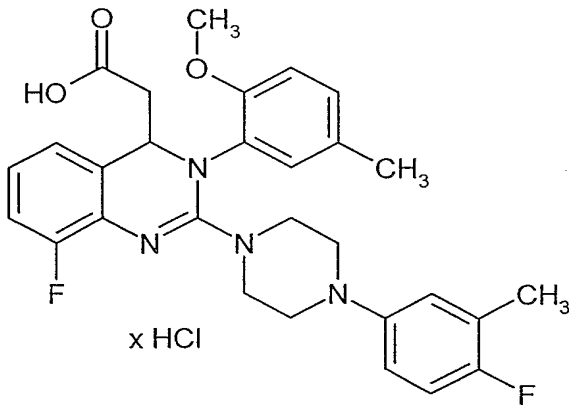
HPLC (Methode 6): R_t= 4.66 min

MS (ESI-pos): m/z = 575.2 $(M+H-HCl)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 8.17 (s, 0.66H); 7.69 (d, 1H); 7.45-7.30 (m, 1H); 7.24 (d, 2H); 7.15 (d, 0.7H); 7.08-7.01 (m, 2H); 5.32-5.27, 5.11-5.07 (2x m, 1H); 4.06-3.50 (m, 4H); 3.68 (s, 3H); 3.33-3.24 (m, 1H); 2.77-2.72 (m, 1H); 2.24, 2.23 (2x s, 3H).

Beispiel 13

{8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-methyl-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



Ausgehend von 183 mg (0.34 mmol) Rohprodukt des Esters aus Beispiel 28A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und nach Chromatographie nach Methode 5 sowie anschließendem Aufnehmen des Produktes in Methanol/1N Salzsäure und erneutem Abdampfen des Lösungsmittels 135 mg (67% d. Th.) Hydrochlorid erhalten.

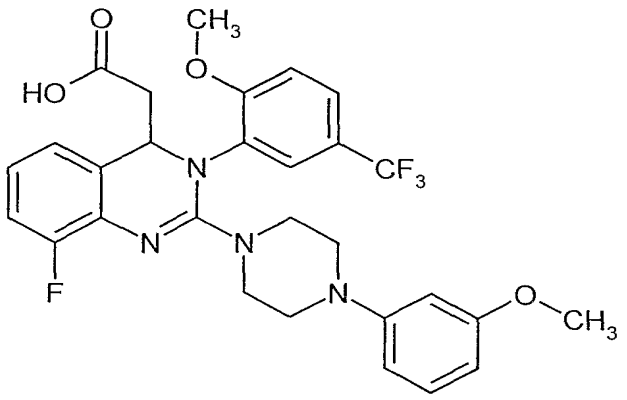
HPLC (Methode 1): R_t= 4.67 min

MS (ESI-pos): m/z = 521.2 $(M+H-HCl)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.69-7.42 (m, 4H); 7.25-7.06 (m, 5H); 6.93-6.78 (m, 1H); 5.24-5.21, 5.06-5.03 (2x m, 1H); 4.00-3.35 (m, 8H); 3.21-3.08 (m, 1H); 3.01-2.77 (m, 1H); 2.34, 2.20 (2x s, 3H); 2.26 (s, 3H).

Beispiel 14

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



In 40 ml Dioxan werden 878 mg (1.5 mmol) {8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester (Beispiel 31A) bei Raumtemperatur mit 179.6 mg (4.49 mmol) Natriumhydroxid versetzt und 2 Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird auf pH 4-5 gebracht. Das Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

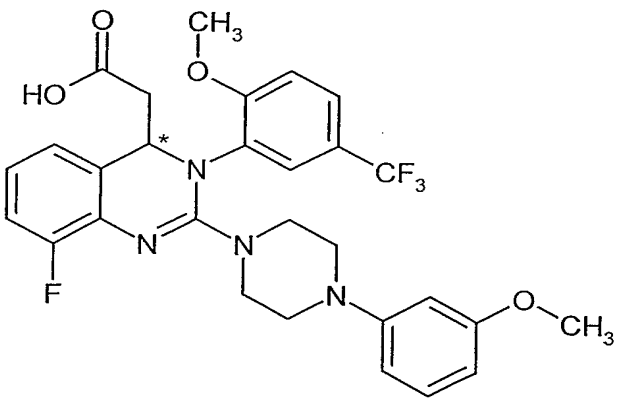
Ausbeute: 801 mg (93% d. Th.)

HPLC (Methode 1): R_t= 4.5 min

MS (ESI-pos): m/z = 573 $(M+H)^+$

Beispiel 15

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Nach Enantiomerentrennung (Methode 11) von 500 mg Racemat (Beispiel 14) wird das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt und anschließend in 1 N Natronlauge gelöst und mit Diethylether extrahiert. Nach Ansäuren mit 1 N Salzsäure wird das Produkt abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 105 mg (21% d. Th.)

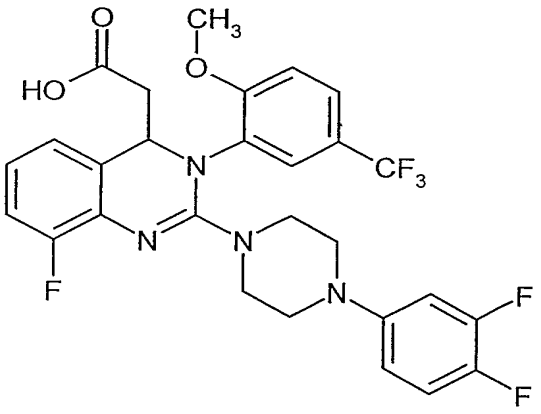
MS (ESI-pos): m/z = 573 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.4-2.5 (m, 1H); 2.7-3.1 (m, 5H); 3.3-3.6 (m, 4H); 3.7 (s, 3H); 3.7-3.9 (s_b, 3H); 4.8-5.05 (s_b, 1H); 6.3-6.4 (m, 2H); 6.4-6.5 (m, 1H); 6.8-7.65 (m, 6H); 12.5 (s_b, 1H).

Alternativ erhält man das Zielprodukt, indem man den enantiomerenreinen Ester aus Beispiel 43A gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] umsetzt. Ausgehend von 111 g (0.19 mol) Ester erhält man 69 g (63% d. Th.) Zielprodukt.

Beispiel 16

{8-Fluor-2-[4-(3,4-difluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



In 40 ml Dioxan werden 881 mg (1.49 mmol) {8-Fluor-2-[4-(3,4-difluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester (Beispiel 32A) mit 178 mg (4.46 mmol) Natriumhydroxid zwei Stunden bei 50°C gerührt. Nach Ansäuern mit 1 N Salzsäure wird das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

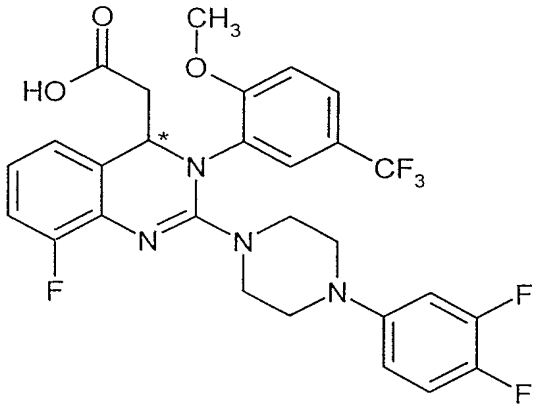
Ausbeute: 775 mg (90% d. Th.)

HPLC (Methode 1): R_t= 4.5 min

MS (ESI-pos): m/z = 579 $(M+H)^+$

Beispiel 17

{8-Fluor-2-[4-(3,4-difluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Nach Enantiomerentrennung (Methode 12) von 500 mg (0.86 mmol) Racemat (Beispiel 16) wird das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol 20:1, 10:1) gereinigt, in 1 N Natronlauge gelöst und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige

Phase wird mit 1 N Salzsäure auf pH 4-5 gebracht, das Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

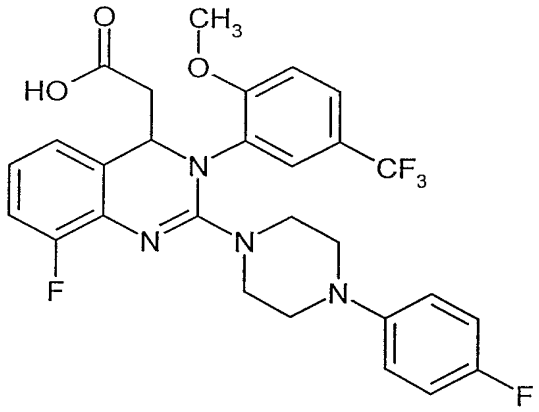
Ausbeute: 86 mg (17% d. Th.)

MS (ESI-pos): m/z = 579 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.6-3.1 (m, 6H); 3.25-3.6 (m, 4H); 3.75 (s_b, 3H); 4.85 (s_b, 1H); 6.6-6.7 (m, 1H); 6.7-7.7 (m, 9H); 12.5 (s_b, 1H).

Beispiel 18

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



In 800 ml Dioxan werden 15 g (26.11 mmol) {8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester (Beispiel 30A) mit 3.13 g (78.32 mmol) Natriumhydroxid 4 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in 500 ml Wasser gelöst, angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

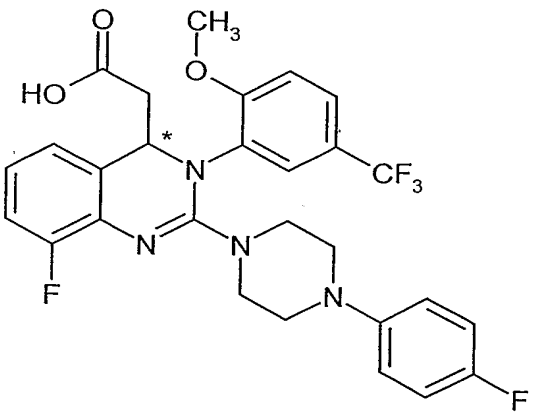
Ausbeute: 14.5 g (99% d. Th.)

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min

MS (ESI-pos): m/z = 561 $(M+H)^+$

Beispiel 19

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Es wird 14.2 g (25.33 mmol) Racemat (Beispiel 18) getrennt (Methode 13). Das Rohprodukt wird in 250 ml 0.5 N Natriumhydroxid-Lösung gelöst und anschließend durch Extraktion mit Diethylether gereinigt. Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit Salzsäure wird das Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.85 g (41% d. Th.)

MS (ESI-pos): m/z = 561 $(M+H)^+$

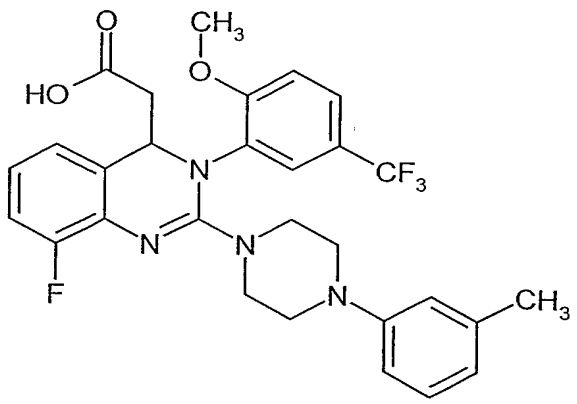
HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.6-3.0 (m, 6H); 3.3-3.6 (m, 4H); 3.6-4.0 (s_b, 3H); 4.8-5.2 (s_b, 1H); 6.7-7.75 (m, 10H); 12.2-12.8 (s_b, 1H).

Alternativ erhält man das Zielprodukt, indem man den enantiomerenreinen Ester aus Beispiel 42A gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] umsetzt. Ausgehend von 120 g (0.21 mol) Ester erhält man 96 g (81% d. Th.) Zielprodukt.

Beispiel 20

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



In 40 ml Dioxan werden 892 mg (1.56 mmol) {8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester (Beispiel 33A) mit 187.6 mg (4.69 mmol) Natriumhydroxid 2 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 1 N Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt. Nach Abfiltrieren wird das Produkt mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

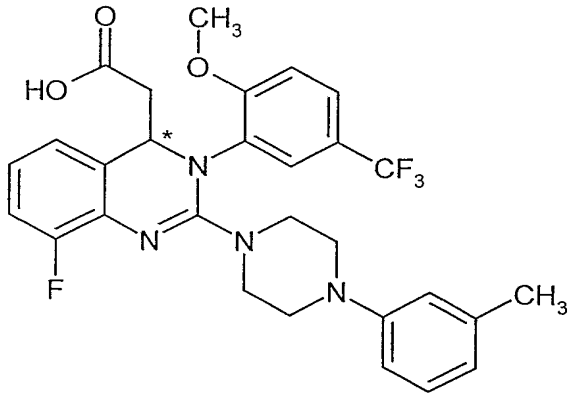
Ausbeute: 788 mg (91% d. Th.)

MS (ESI-pos): m/z = 557 $(M+H)^+$

HPLC (Methode 6): R_t = 4.5 min

Beispiel 21

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Die Enantiomerentrennung (Methode 13) erfolgt von 500 mg (0.9 mmol) Racemat (Beispiel 20). Anschließend wird das Rohprodukt in 1 N Natronlauge gelöst, mit Diethylether extrahiert und die

wässrige Phase mit 1 N Salzsäure auf pH 4-5 gebracht. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

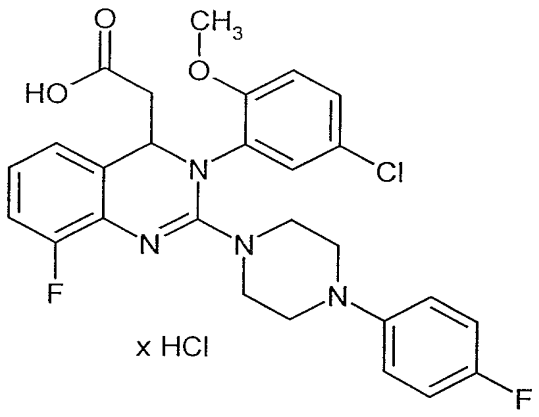
Ausbeute: 104 mg (21% d. Th.)

MS (ESI-pos): m/z = 557 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.2 (s_b, 3 H); 2.35-2.5 (m, 1H); 2.6-3.1 (m, 5 H); 3.3-3.6 (m, 4 H); 3.8 (s_b, 3 H); 4.9 (s_b, 1H); 6.5-6.7 (m, 3 H); 6.8-7.7 (m, 7H); 12.6 (s_b, 1H).

Beispiel 22

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-chlorphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



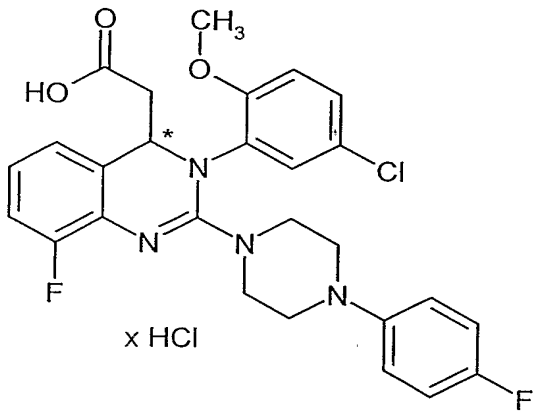
Ausgehend von 621 mg (1.15 mmol) Ester aus Beispiel 29A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 5) und Koevaporieren mit Methanol/1N Salzsäure 330 mg (51% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t= 4.58 min

MS (ESI-pos): m/z = 527.0 $(M+H-HCl)^+$

Beispiel 23

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-chlorphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



Ausgehend von 320 mg (0.06 mmol) des Racemats aus Beispiel 22 werden nach chromatographischer Enantiomerentrennung (Methode 4) sowie anschließendem Aufnehmen des Produktes in Methanol/1N Salzsäure und erneutem Abdampfen des Lösungsmittels 174 mg (50% d. Th.) Hydrochlorid erhalten.

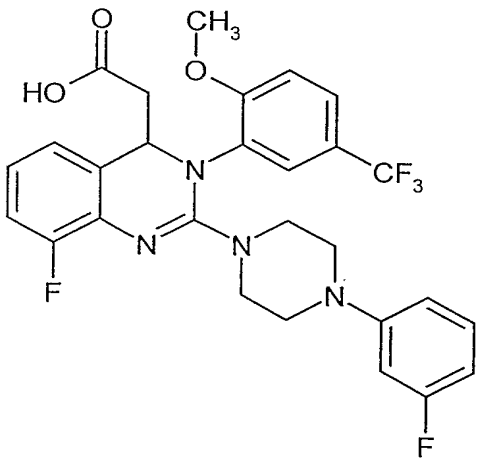
HPLC (Methode 1): R_t= 4.51 min

MS (ESI-pos): m/z = 527.1 $(M+H-HCl)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.29 (dd, 1H); 7.19-7.11 (m, 2H); 7.01-6.94 (m, 4H); 6.87-6.83 (m, 2H); 5.08 (t, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.56 (s, 4H); 3.03-2.92 (m, 5H); 2.72 (dd, 1H).

Beispiel 24

{8-Fluor-2-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



In 15 ml Dioxan werden 117 mg (0.2 mmol) {8-Fluor-2-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester (Beispiel

34A) mit 0.61 ml 1 N Natronlauge versetzt und 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 1 N Salzsäure auf pH 3-4 eingestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

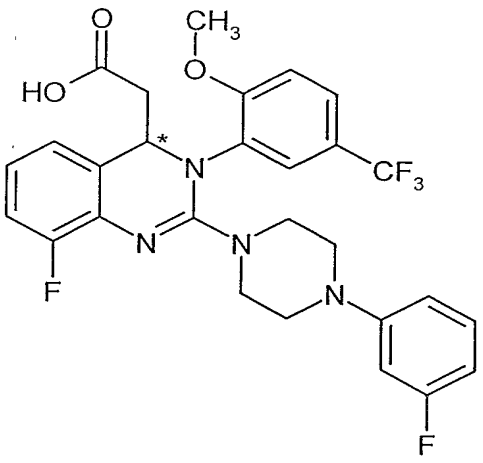
Ausbeute: 76 mg (67% d. Th.)

HPLC (Methode 1): R_t= 4.6 min

MS (ESI-pos): m/z = 561 $(M+H)^+$

Beispiel 25

{8-Fluor-2-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Es werden 52 mg (0.09 mmol) des Racemats (Beispiel 24) in die Enantiomere getrennt (Methode 13). Anschließend wird das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Essigsäure, Dichlormethan/Methanol 10:1) gereinigt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 12.3 mg (24% d. Th.)

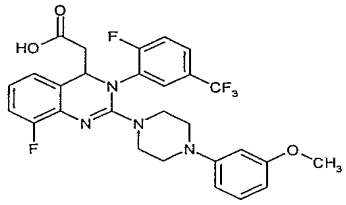
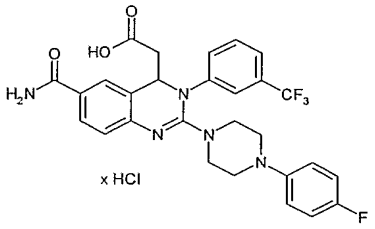
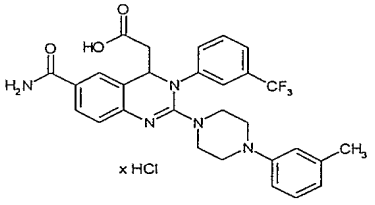
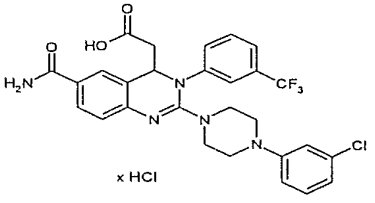
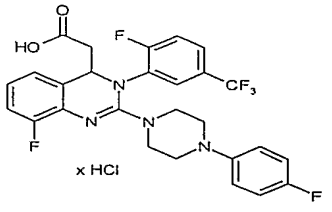
LC-MS (Methode 7): R_t= 2.50 min

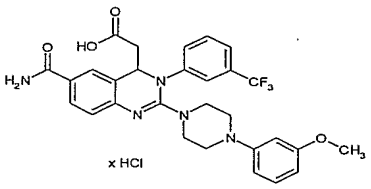
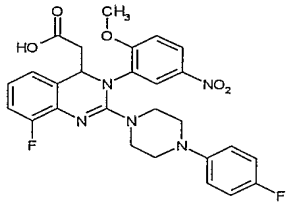
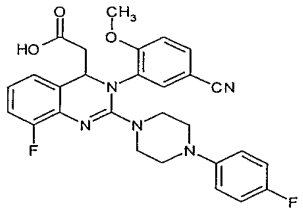
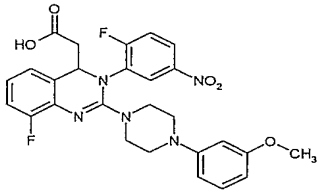
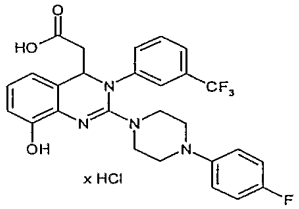
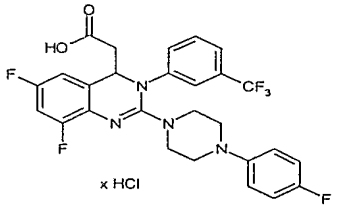
MS (ESI-pos): m/z = 561 $(M+H)^+$

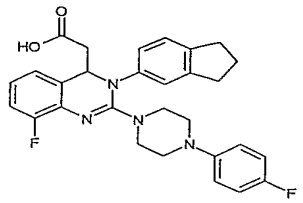
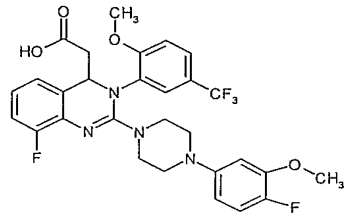
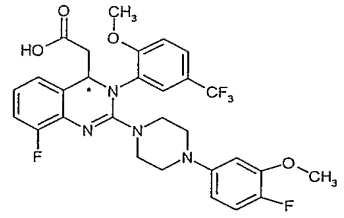
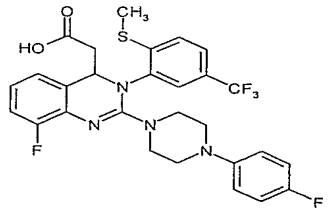
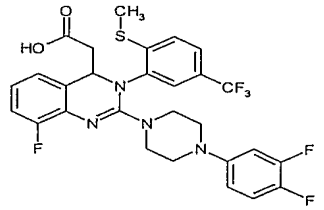
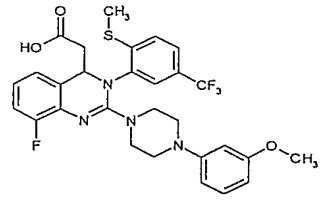
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.35-2.5 (m, 1H); 2.7-3.1 (m, 5H); 3.3-3.6 (m, 4H); 3.8 (s_b, 3H); 4.8-4.9 (m, 1H); 6.45-6.6 (m, 1H); 6.6-6.7 (m, 2H); 6.8-6.9 (m, 2H); 6.98-7.1 (m, 1H); 7.1-7.6 (m, 4H); 12.4 (s_b, 1H).

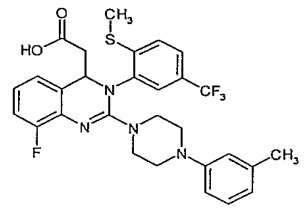
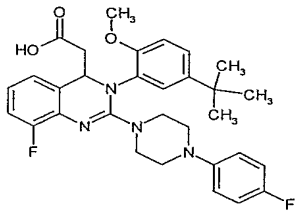
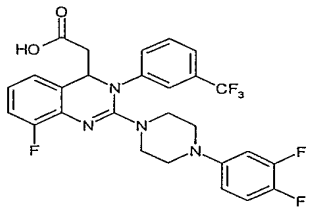
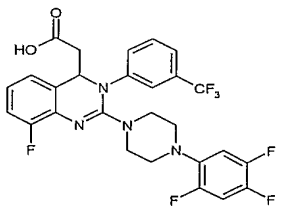
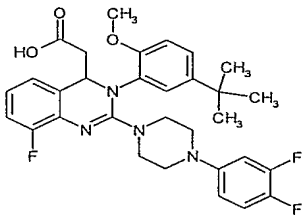
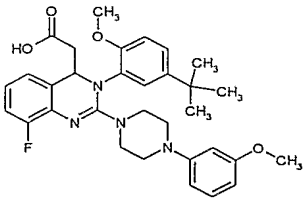
Die Beispiele 26 bis 34 und 36 bis 89 der Tabelle 2 können nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften [A] bis [H] aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen und Beispiel 35 wie im Anschluss an Tabelle 2 beschrieben hergestellt werden.

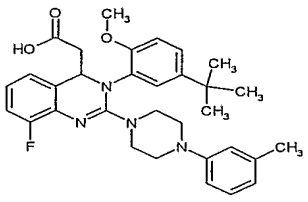
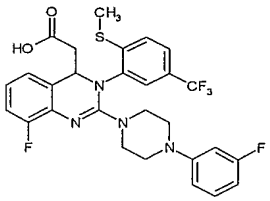
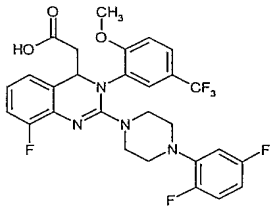
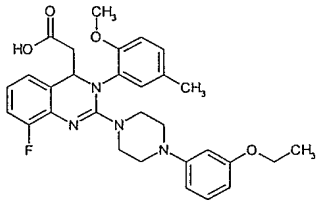
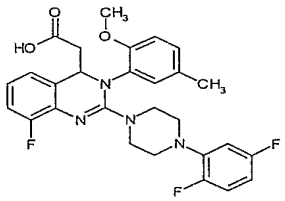
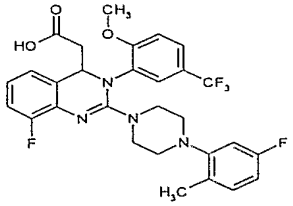
Tabelle 2

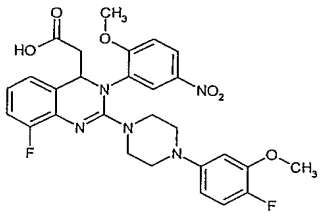
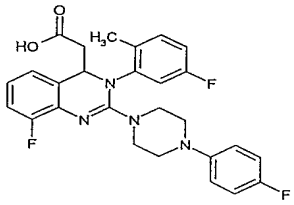
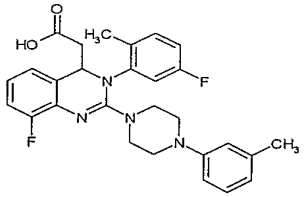
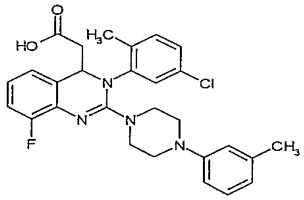
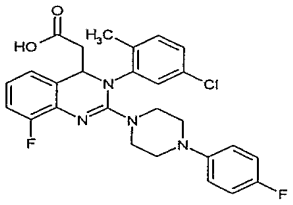
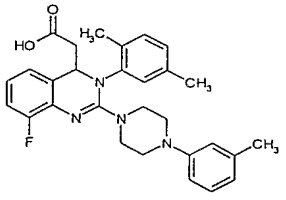
Beispiel Nr.	Struktur	Molekulargewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
26		597.0	50A	4.53	1	561 [M+H-HCl]$^+$
27		592.0	51A	4.22	1	556 [M+H-HCl]$^+$
28		588.0	52A	4.36	1	552 [M+H-HCl]$^+$
29		608.4	53A	4.37	1	572 [M+H-HCl]$^+$
30		584.9	54A	4.54	1	548 [M+H-HCl]$^+$

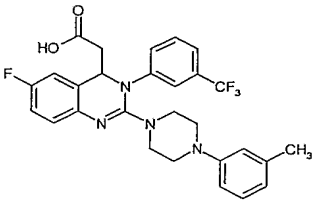
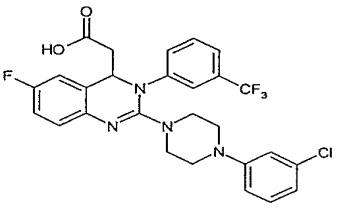
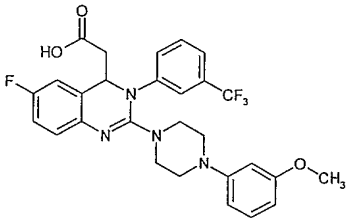
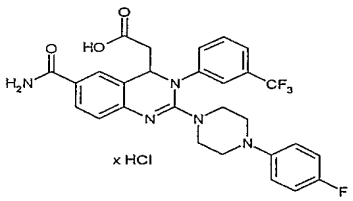
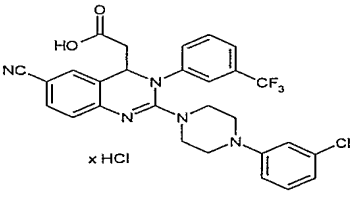
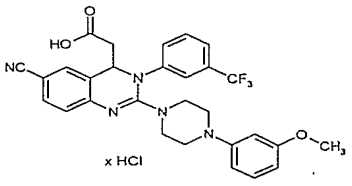
Beispiel Nr.	Struktur	Molekular-gewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
31	 x HCl	604.0	55A	4.27	1	568 $[M+H-HCl]^+$
32		537.5	56A	4.30	1	538 $[M+H]^+$
33		517.5	57A	4.28	1	518 $[M+H]^+$
34		537.5	58A	4.41	1	538 $[M+H]^+$
35	 x HCl	565.0	89	4.47	1	529 $[M+H-HCl]^+$
36	 x HCl	584.9	60A	4.61	1	549 $[M+H-HCl]^+$

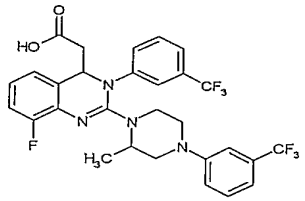
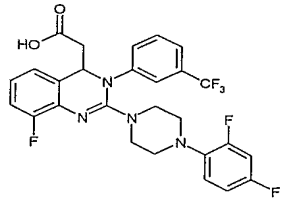
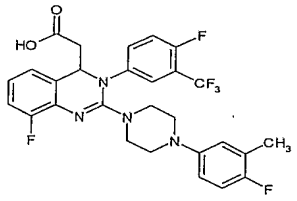
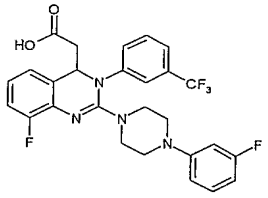
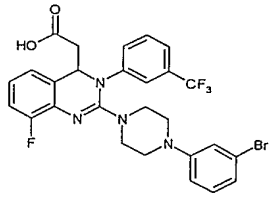
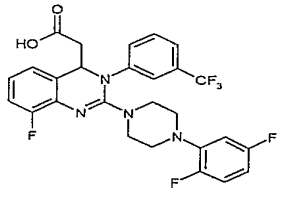
Beispiel Nr.	Struktur	Molekular-gewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
37		502.6	61A	4.6	1	503 $[M+H]^+$
38		590.6	62A	4.6	6	591 $[M+H]^+$
39		590.6	63A	4.53	1	591 $[M+H]^+$
40		576.6	64A	4.5	6	577 $[M+H]^+$
41		594.6	65A	4.5	6	595 $[M+H]^+$
42		588.6	66A	4.4	6	589 $[M+H]^+$

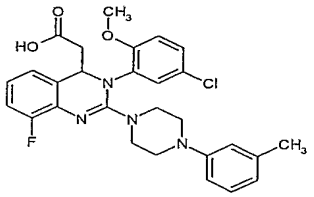
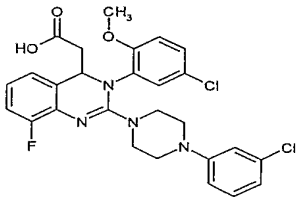
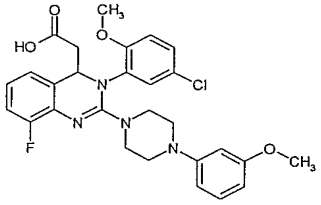
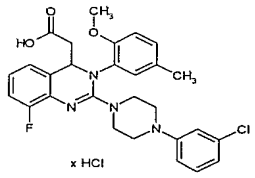
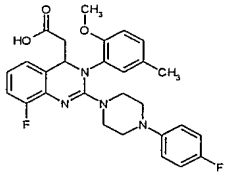
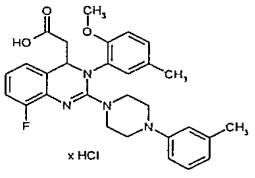
Beispiel Nr.	Struktur	Molekular-gewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
43		572.6	67A	4.5	6	573 $[M+H]^+$
44		548.6	68A	4.9	1	549 $[M+H]^+$
45		548.5	69A	4.67	1	549 $[M+H]^+$
46		566.5	70A	4.60	1	567 $[M+H]^+$
47		566.6	71A	4.9	1	567 $[M+H]^+$
48		560.7	72A	4.8	1	561 $[M+H]^+$

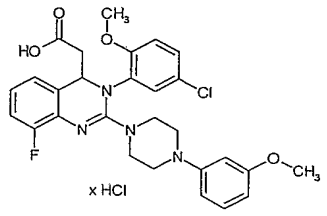
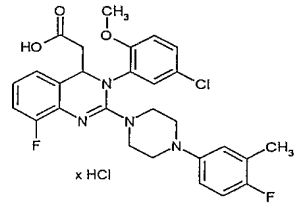
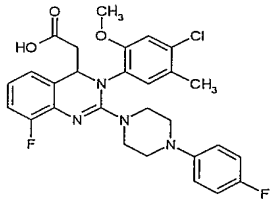
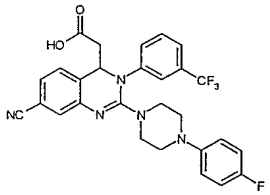
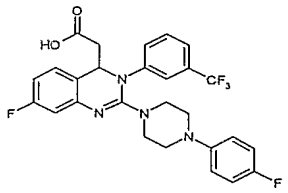
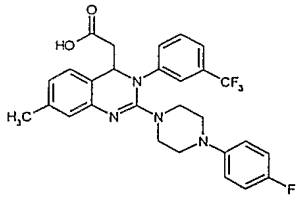
Beispiel Nr.	Struktur	Molekular-gewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
49		544.7	73A	5.0	1	545 $[M+H]^+$
50		576.6	74A	4.6	1	577 $[M+H]^+$
51		578.5	75A	4.7	1	579 $[M+H]^+$
52		532.6	76A	4.6	1	561 $[M+H]^+$
53		524.5	77A	4.5	1	525 $[M+H]^+$
54		574.6	78A	4.7	1	575 $[M+H]^+$

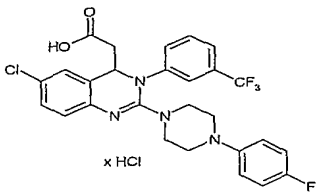
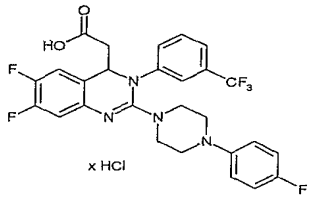
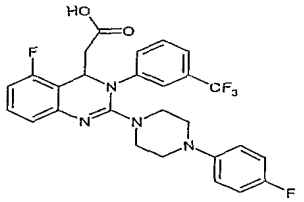
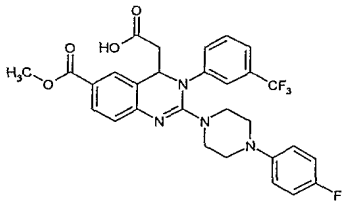
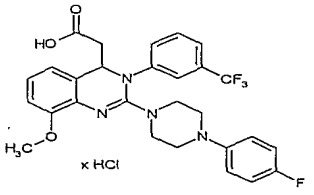
Beispiel Nr.	Struktur	Molekular-gewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
55		567.6	79A	4.3	1	568 $[M+H]^+$
56		494.5	80A	2.77	10	495 $[M+H]^+$
57		490.6	81A	1.94	9	491 $[M+H]^+$
58		507.0	82A	1.97	9	507 $[M+H]^+$
59		511.0	83A	1.93	9	511 $[M+H]^+$
60		486.6	84A	1.90	9	487 $[M+H]^+$

Beispiel Nr.	Struktur	Molekular-gewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
61		526.5	85A	4.69	1	527 $[M+H]^+$
62		545.0	86A	3.57	8	547 $[M+H]^+$
63		542.5	87A	3.37	8	543 $[M+H]^+$
64		574.0	88A	4.43	1	538 $[M+H-HCl]^+$
65		590.4	89A	4.58	1	554 $[M+H-HCl]^+$
66		586.0	90A	4.41	1	550 $[M+H-HCl]^+$

Beispiel Nr.	Struktur	Molekular-gewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
67		594.5	91A	4.82	1	595 $[M+H]^+$
68		548.5	92A	4.66	1	549 $[M+H]^+$
69		562.5	93A	4.74	1	563 $[M+H]^+$
70		530.5	94A	4.62	1	531 [M+H]+
71		591.4	95A	4.76	1	591 $[M+H]^+$
72		548.5	96A	4.63	1	549 $[M+H]^+$

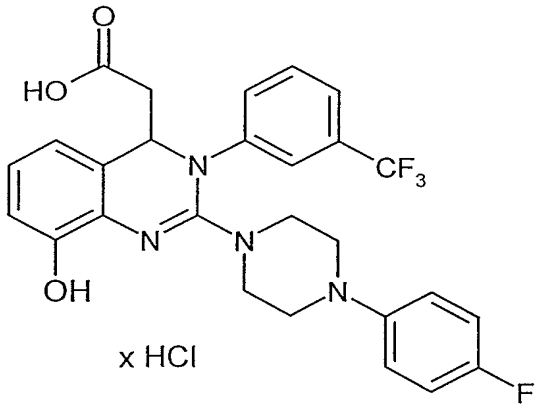
Beispiel Nr.	Struktur	Molekular-gewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
73		523.0	97A	4.65	1	523 $[M+H]^+$
74		543.4	98A	4.67	6	543 $[M+H]^+$
75		539.0	99A	4.56	6	539 $[M+H]^+$
76		559.5	100A	4.63	6	523 $[M+H-HCl]^+$
77		506.6	101A	4.52	6	507 $[M+H]^+$
78		539.0	102A	4.63	6	503 $[M+H-HCl]^+$

Beispiel Nr.	Struktur	Molekular-gewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
79		555.0	103A	4.41	6	519 $[M+H-HCl]^+$
80		577.5	104A	4.53	6	541 $[M+H-HCl]^+$
81		541.0	105A	4.68	1	541 $[M+H]^+$
82		537.5	45A	4.52	1	538 $[M+H]^+$
83		530.5	106A	4.51	1	531 $[M+H]^+$
84		526.5	107A	4.70	1	527 $[M+H]^+$

Beispiel Nr.	Struktur	Molekular-gewicht [g/mol]	Ausgangs-Verbindung Beispiel	R_t [min]	HPLC Methode	MS
85		583.4	108A	4.61	1	547 $[M+H-HCl]^+$
86		585.0	109A	4.82	1	549 $[M+H-HCl]^+$
87		530.5	110A	4.54	1	531 $[M+H]^+$
88		570.6	111A	4.54	1	571 $[M+H]^+$
89		579.0	59A	4.60	1	543 $[M+H-HCl]^+$

Beispiel 35

{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]-8-hydroxy-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-yl}essigsäure



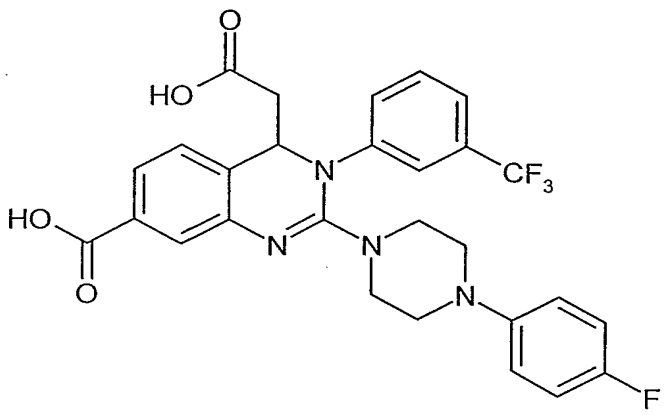
80 mg (0.14 mmol) Methylether (Beispiel 89) werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 0.41 mmol 1M Bortribromid-Lösung in Dichlormethan versetzt. 16 Stunden wird bei Raumtemperatur gerührt, weitere 0.82 mmol Bortribromid-Lösung addiert und nach 24 Stunden weitere 1.23 mmol zugesetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur, gießt das Reaktionsgemisch anschließend auf Eis und setzt 5 ml einer 1N wässrigen Salzsäure-Lösung zu. Man extrahiert mit 25 ml Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und per präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 50 mg (63% d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 1): R_t= 4.47 min

MS (ESI-pos): m/z = 529 $(M+H-HCl)^+$

Beispiel 90

{7-Hydroxcarbonyl-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Es werden 100 mg (0.16 mmol) des Esters aus Beispiel 45A in halbkonzentrierter Salzsäure suspendiert und das Reaktionsgemisch 42 Stunden bei 90°C gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 20%iger Natronlauge auf pH=4 eingestellt, der sich bildende Rückstand abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

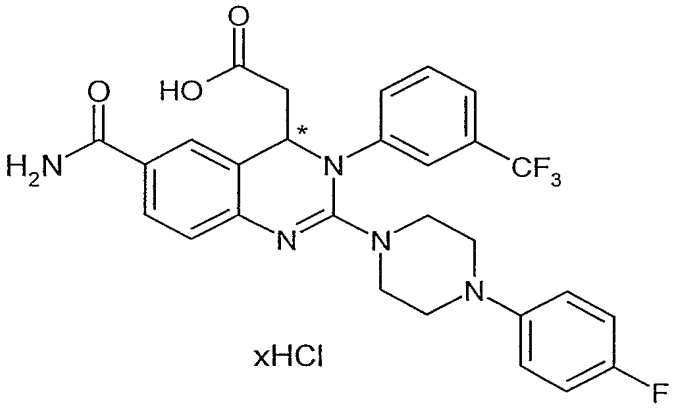
Ausbeute: 64 mg (66% d. Th.)

HPLC (Methode 1): R_t= 4.38 min

MS (ESI-pos): m/z = 557 $(M+H)^+$

Beispiel 91

{6-(Aminocarbonyl)-2-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-yl}essigsäure Hydrochlorid



Es werden 500 mg (0.8 mmol) des tert.-Butylesters aus Beispiel 49A mit 8 ml einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan suspendiert und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird eingeengt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 564 mg (99% d. Th.)

HPLC (Methode 1): R_t= 4.25 min

MS (ESI-pos): m/z = 556 $(M+H-HCl)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.94 (brs, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.03-7.95 (m, 2H); 7.92-7.65 (m, 4H); 7.09-6.91 (m, 4H); 5.50 (dd, 1H); 4.38-4.12 (m, 4H); 3.17-3.06 (m, 5H); 2.81 (dd, 1H).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests

Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethysulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir®, Foscarnet® und Cidofovir® dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1 x 10^4 Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5 % CO_2 inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100 % cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque Multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

CC_{50} (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

EC_{50} (HCMV) = Substanzkonzentration in µM, die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

SI (Selektivitätsindex) = CC_{50} (NHDF) / EC_{50} (HCMV).

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel Nr.	NHDF CC_{50} [µM]	HCMV EC_{50} [µM]	SI HCMV
2	12	0.016	750
9	15	0.02	750
15	31	0.002	15500
19	17	0.002	8947
23	24	0.002	12632
29	47	0.07	671

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell

Tiere:

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Taconic M+B, Jackson, USA) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

Virusanzucht:

Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis oder AD169, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01-0,03 werden die virusinfizierten Zellen 5-10 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Peasel & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1 x 10^6 virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis oder HCMV AD169 M.O.I = 0.03) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Ca. 16 Stunden später werden die mit den infizierten Zellen beladenen Schwämme mit 25 µl PBS / 0,1 % BSA / 1 mM DTT mit 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder mit einer Ketamin/Xylazin/Azepromazin Mischung narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Rasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 6 Stunden nach der Transplantation können die Mäuse zum ersten Mal behandelt werden (am Tag der Operation wird einmal behandelt). An den folgenden Tagen wird über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8 Uhr und 18 Uhr) oder einmal täglich (14 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Tagesdosis beträgt beispielsweise 3 oder 10 oder 30 oder 60 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5 %-igen Tylosesuspension mit 2 % DMSO oder einer 0,5 %-igen Tylosesuspension. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U/ 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot. Ermittelt wird die Anzahl infizierter Zellen bzw. infektiöser Viruspartikel (infectious center assay) nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

CYP-Inhibitions-Assay

Zur Untersuchung der mechanism-based (irreversiblen) Inhibition von CYP3A4 wird die Testsubstanz in verschiedenen Konzentrationen mit Humanlebermikrosomen (2mg/ml mikrosomales Protein) in Kaliumphosphatpuffer pH 7.4 unter Zusatz von NADPH-generierendem System (NADP+, Glucose-6-phosphat und Glucose-6-phosphatdehydrogenase) bei 37°C inkubiert. Zu verschiedenen Zeitpunkten werden 2 Aliquots aus der Inkubation entnommen.

Das erste Aliqout wird 1:50 in eine neue Inkubationslösung (Phosphatpuffer, NADPH-generierendes System und 10 µM Midazolam) für weitere 10 min bei 37°C inkubiert. Danach wird die Inkubation mit Acetonitril auf Eis gestoppt, in der Zentrifuge bei 15000g das Protein pelletiert, und der Überstand mit HPLC/MS nach Standardmethoden auf die Bildung von 1'-Hydroxymidazolam analysiert.

Das zweite Aliquot wird mit Acetonitril auf Eis gestoppt und mit HPLC/UV/MS auf verbleibenden Testsubstanz analysiert.

Aus beiden analytischen Datensätzen werden für irreversible Inhibition typische Parameter (k_{inact}, K_i und partition ratio r) bestimmt und die Testsubstanz damit bewertet (vgl. A. Madan, et al., in A.D. Rodrigues (ed.) „Drug-Drug Interaction" in „Drugs and the Pharmaceutical Science", Vol. 116, , ISBN 0-8247-0283.2, Marcel Dekker Inc., New York, 2002.).

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

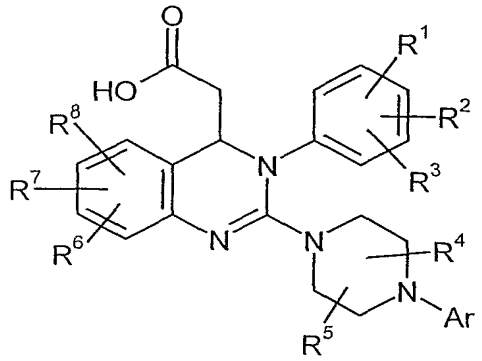
10-500 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



(I),

in welcher

Ar für Aryl steht, worin Aryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminocarbonyl und Nitro,

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy und Aryl,

oder zwei der Substituenten am Aryl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R^1 für Wasserstoff, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^3 für Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkylsulfonyl oder Alkylaminosulfonyl steht

oder

einer der Reste R^1, R^2 und R^3 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder Alkyl steht

oder

die Reste R^4 und R^5 im Piperazin-Ring an genau gegenüberliegenden Kohlenstoffatomen gebunden sind und eine gegebenenfalls mit 1 bis 2 Methylgruppen substituierte Methylen-Brücke bilden,

R^6 für Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

R^7 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht

und

R^8 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Carboxyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1-C_6-Alkylamino und Nitro,

oder zwei der Substituenten am Phenyl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R^1 für Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, C_1-C_3-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

R^2 für Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, C_1-C_3-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

R^3 für C_1-C_4-Alkyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl oder C_1-C_3-Alkylsulfonyl steht,

oder

einer der Reste R^1, R^2 und R^3 für Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Carboxyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

R^7 für Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht

und

R^8 für Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

R^1 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Methylthio, Fluor oder Chlor steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Methyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht,

R^7 für Wasserstoff steht

und

R^8 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor steht.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Methoxy steht.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 für Wasserstoff steht.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 für Trifluormethyl, Chlor, Methyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 für Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist und R^3 über die R^1 gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen.

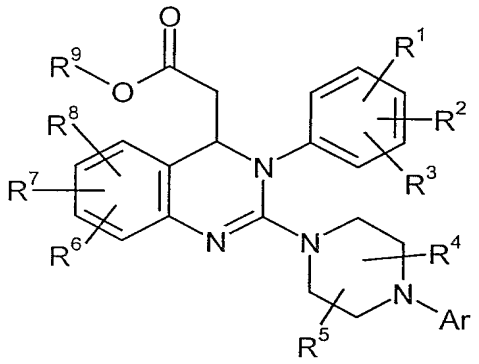
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 für Fluor steht.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass R^7 für Wasserstoff steht.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass R^8 für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



(II),

in welcher

Ar, R^1, R^2,R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

R^9 für Alkyl, bevorzugt für Methyl oder Ethyl oder für tert.-Butyl, steht,

mit einer Base oder einer Säure umgesetzt wird.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

18. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff

19. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.

20. Verwendung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae ist.

21. Arzneimittel nach Anspruch 18 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.

22. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, eines Arzneimittels nach Anspruch 18 oder eines nach Anspruch 19 oder 20 erhaltenen Arzneimittels.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004103

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/84 A61K31/517 A61P31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 201 765 A (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG) 2 May 2002 (2002-05-02) page 6 - page 7; table 1	1-22
A	MARTINEZ, ANA ET AL: "Benzothiadiazine dioxide human cytomegalovirus inhibitors: Synthesis and antiviral evaluation of main heterocycle modified derivatives" ANTIVIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY , 14(2), 107-114 CODEN: ACCHEH; ISSN: 0956-3202, 2003, XP009033652 figure 5	1-22

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 July 2004	29/07/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Kollmannsberger, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004103

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRIBAUDO, G. ET AL: "The anticytomegaloviral activity of raltitrexed is abrogated in quiescent mouse fibroblasts that overexpress thymidylate synthase" VIRUS RESEARCH , 73(1), 57-65 CODEN: VIREDF; ISSN: 0168-1702, 2001, XP002288380 the whole document	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/004103

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 22 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/004103

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1201765 A	02-05-2002	EP 1201765 A2	02-05-2002
		US 2003082519 A1	01-05-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004103

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/84 A61K31/517 A61P31/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 201 765 A (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Seite 6 - Seite 7; Tabelle 1	1-22
A	MARTINEZ, ANA ET AL: "Benzothiadiazine dioxide human cytomegalovirus inhibitors: Synthesis and antiviral evaluation of main heterocycle modified derivatives" ANTIVIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY , 14(2), 107-114 CODEN: ACCHEH; ISSN: 0956-3202, 2003, XP009033652 Abbildung 5	1-22

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° *Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen* :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" *älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen* Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" *Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum* oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden *Theorie angegeben ist*
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Juli 2004	29/07/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	*Bevollmächtigter Bediensteter*
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Kollmannsberger, M

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004103

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GRIBAUDO, G. ET AL: "The anticytomegaloviral activity of raltitrexed is abrogated in quiescent mouse fibroblasts that overexpress thymidylate synthase" VIRUS RESEARCH , 73(1), 57-65 CODEN: VIREDF; ISSN: 0168-1702, 2001, XP002288380 das ganze Dokument	1-22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004103

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl der Anspruch 22 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. [ ] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004103

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1201765 A	02-05-2002	EP 1201765 A2	02-05-2002
		US 2003082519 A1	01-05-2003